

**Hatástani szempontból ígéretes,
ferrocénnel szubsztituált és kondenzált heterociklusok,
valamint királis szalén-komplexek szintézise**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Készítette:

Kiss Kolos,

az Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémia Doktori Iskola, Szintetikus kémia,
anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori programjában.

Témavezetők:

Dr. Sohár Pál, professor emeritus, MTA rendes tagja

Dr. Csámpai Antal, habil. egyetemi docens, MTA doktora

Doktori iskolavezető:

Dr. Inzelt György, egyetemi tanár

Doktori programvezető:

Dr. Perczel András, egyetemi tanár



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar

Kémiai Intézet

Budapest, 2012

Tartalom

1. Célkitűzések	2
2. Irodalmi áttekintés	2
2.1. Bevezetés a ferrocénszármazékok kémijába	2
2.2. Válogatás a heterociklusos ferrocénszármazékok kémijának és biológiai aktivitásának irodalmából	6
3. Saját kutatómunkám eredményei	28
3.1. Ferrocéntartalmú dihidropirimidin-2-tionszármazékok és kinoxalinok előállítását célzó reakciók	28
3.2. Új kondenzált kalkonszármazékok és ferroceno[g]indazolok szintézise, szerkezetvizsgálata és elméleti modellezése	39
3.3. Két ferrocén egységet tartalmazó, új királis szalénligandum és néhány átmenetifém-komplex előállítása, szerkezetvizsgálata és elméleti modellezése	46
3.4. Biológiai vizsgálatokból származó előzetes eredmények	52
4. Kísérletek leírása	53
5. Összefoglalás	71
6. Summary	72
7. Köszönetnyilvánítás.....	73
8. Irodalomjegyzék	75
9. A dolgozat alapját képző és ahhoz kapcsolódó publikációk és előadások:	80

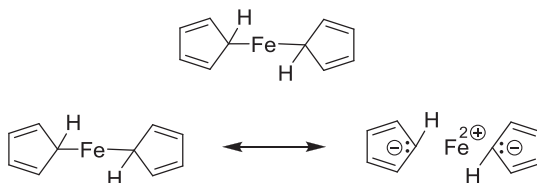
1. Célkitűzések

Az anyagtudományban és katalitikus kémiában jelentős szerepet játszó, ugyanakkor biológiai szempontból is hosszabb távon érdeklődésre számot tartó kismolekulák egy fontos csoportját alkotják a különböző heterociklusos ferrocénszármazékok. E vegyületcsoport kémiáját érintő kutatásokat mintegy másfél-két évtizede Sohár Pál professzor kezdeményezte az ELTE Kémiai Intézetében. Az utóbbi időben a biológiailag aktív fémorganikus vegyületek, közöttük elsősorban a ferrocénszármazékok, intenzív kutatások tárgyát képezik, ezzel párhuzamosan az ún. biofémorganikus kémia egy önálló diszciplínává vált. Bár számos ferrocéntartalmú heterociklus szintézisét írták le az irodalomban, a téma távolról sem tűnt kiaknázottnak, ezért Dr. Csámpai Antal és Dr. Sohár Pál témavezetésével célul tűztem ki a széles kört felölelő vegyületcsoport olyan új képviselőinek az előállítását, szerkezetvizsgálatát, valamint szerkezet-reaktivitás összefüggéseinek a tanulmányozását, melyekről irodalmi analógiákat tekintve joggal feltételezhető, hogy együttműködésekben jelenleg is folytatott biológiai vizsgálatokban értékelhető aktivitást mutatnak.

2. Irodalmi áttekintés

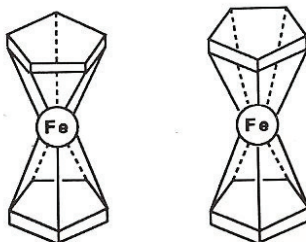
2.1. Bevezetés a ferrocénszármazékok kémiájába

A fémorganikus kémia fejlődésében meghatározó szerepe volt azoknak a korai munkáknak, amelyek 1951 végén [1], 1952 elején [2] egy figyelemreméltóan stabilis [3], bisz(ciklopentadienil)vas, később a szakmai köztudatba ferrocén [4] néven bevonuló vegyület előállításáról számoltak be. Az új vegyület fizikai és kémiai tulajdonságai szöges ellentétben álltak azzal a kezdetben javasolt szerkezettel, amit a *Nature* hasábjain megjelent cikkükben [1] P. L. Pauson és T. J. Kealy javasoltak:



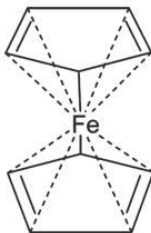
1. ábra

Amint az ma már köztudott, a ferrocén szerkezetére két egymástól független kutatócsoport tett javaslatot, szinte egyidőben közölve feltevéseiket G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting és R. B. Woodward, munkájukban [5] szinte kizárólag az infravörös spektroszkópiai adatokra támaszkodva (egyetlen C-H sáv) a következő szerkezetet javasolták:



2. ábra

Az általuk javasolt új kötéstípust szendvics-kötésnek nevezték. Ezzel egyidőben E. O. Fischer és W. Pfab munkájukban [6] a Wilkinson-Woodward féle javaslattal értelmileg teljesen megegyező szerkezetet posztuláltak és az új kötéstípust doppelkegel kötésnek nevezték. Az alábbi ábrán az eredeti Fischer-féle szerkezet-javaslat látható:



3. ábra

A Wilkinson és munkatársai illetve Fischer és munkatársai által javasolt szerkezet valódiságát hamarosan két különböző röntgen-diffrakciós vizsgálat igazolta: Eiland és Pepinsky [7], majd Dunitz és Orgel [8] munkái.

Woodward, Roscnblum és Whiting bebizonyították, hogy a bisz(ciklopentadién)vas aromás vegyület, mégpedig úgy, hogy Friedel-Crafts típusú acilezési reakciókat végeztek, igen jó eredménnyel előállítva mono- és diacetil-ferrocént [4]. Ez az első olyan publikáció, amelyben a szerzők a ferrocén elnevezést javasolják az új vegyület jelölésére, hangsúlyozva, hogy egy új, nem-benzenoid, aromás rendszerről van szó. A ferrocén újszerű szerkezetének és aromás jellegének felismerése után számos kutató mutatott érdeklődést új bisz(ciklopentadién)fém és rokon vegyületek előállítása iránt. Közülük a G. Wilkinson vezette (a Harvard egyetemen tevékenykedő) csoport munkái [9] illetve az E. O. Fischer vezette (az Institut für Anorganische Chemie der Technischen Universität München-en tevékenykedő) csoport munkái [10] kiemelkedők. Külön említésre méltó Wilkinson és Birmingham munkája [11], amely valószínűleg az első NMR spektroszkópiára támaszkodó szerkezetvizsgálata egy sor bisz(ciklopentadienil)fém vegyületnek, a ferrocént is beleértve. A kor technikai színvonalának megfelelően a méréseket egy VARIAN 30 MHz típusú *spektrométeren* végezték a Wilmington-i DuPont Kutatóállomáson [9]. Ugyanabban az évben (1955) jelent meg az első átfogó bisz(ciklopentadienil)fém vegyületeket tárgyaló tömegspektroszkópai munka [12].

A Wilkinson és a Fischer félé csoportok az elkövetkező években a periódusos rendszer szinte minden átmeneti fémét felhasználva, tömegesen állították elő a bisz(ciklopentadienil)fém, ciklopentadién-fém-karbonil, bisz(ciklopentadienil)fém-hidrid,

bisz(ciklopentadienil)fém-halogenid, bisz(ciklopentadienil)fém-alkil és ciklopentadienil-fém-alkil vegyületeket, különleges figyelmet szentelve munkáikban az újfajta kémiai kötés tanulmányozásának [13]. Az előállított vegyületek aromás jellege természetesen csak abban az esetben jelentkezik, ha a fématom vegyértékájának elektron konfigurációja zárt. A különböző karbociklusos aromás gyűrűk fémekkel létesített π -kötéseinek tanulmányozása jelentős továbblépés volt az addigra már klasszikussá vált Werner-féle ligandum koordinációs modellhez képest. Wilkinson és Fischer egymástól függetlenül végzett, a ciklopentadienil-fém vegyületek (a mai fémorganikus kémiában elfogadott kifejezéssel élve, az úgynevezett szendvics és fél-szendvics vegyületek) kémiája terén elért, eredeti és úttörő munkásságukért, 1973-ban, megosztott kémiai Nobel díjban részesültek.

A ferrocén felfedezéséhez kötődő és az ezt követő kutatási eredmények legfontosabb hozadékának tekinthető az az újfajta szemlélet, amit a kémiai szerkezet és kötéselemélet terén vezettek be, és ami később egy széles skálát átölelő és a gyakorlati hasznosíthatóság szempontjából is igen jelentős vegyületcsalád előállítását alapozta meg. E vegyületek tanulmányozása figyelemre méltó fejlődéshez vezetett a homogén katalízis terén, beleértve a karbonilezést, hidrogénezést, polimerizációt, vagy a legutóbbi évek eredményeinek tükrében, a szerves heterociklusos kémiában alkalmazott változatos vázrendszerek kiépítésére alkalmas, az olefin metatézisből kifejlesztett gyűrűzárási metatézist.

Fémkomplexeknek a katalitikus aszimmetrikus szintézisben való alkalmazása, metallocének "single site" katalizátorként való felhasználása olefinek polimerizációjában, mind visszavezethetőek azokhoz az elvekhez, melyek az 1951-ben kezdődő ferrocénnel kapcsolatos kutatások eredményekből származnak. Manapság a ferrocén újszerű anyagi tulajdonságokat kölcsönöz polimereknek, gyógyszerek készülnek olyan heterociklusos vegyületekből, amelyek ferrocén-szubsztituenst hordoznak, annak érdekében, hogy aktívabb vegyületek segítsék a biológiai és gyógyászati alkalmazásokat. Az első tudományos közlemény, mely beszámolt a később ferrocénnek nevezett vegyületről, 1951 decemberében látott napvilágot. Alig több mint hatvan évvel a ferrocén felfedezése után, évente több száz eredeti kutatási közlemény [14] jelenik meg a ferrocénszármazékok kémiáját érintő kutatásokból. A Bevezetés a ferrocénszármazékok kémiájába c. (2.1) alfejezet Dr. Túrós György PhD értekezésének felhasználásával került összeállításra.

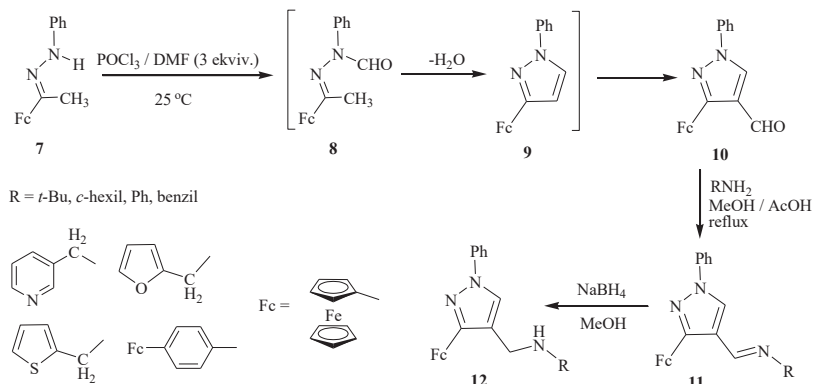
2.2. Válogatás a heterociklusos ferrocénszármazékok kémiájának és biológiai aktivitásának irodalmából

Jól ismert, hogy ferrocén egységet tartalmazó molekulák az egyre inkább előtérbe kerülő biológiai vonatkozásaikon túl fontosak az anyagtudomány és a katalízis területén is [15]. Ezek ismertetése meghaladná e dolgozat kereteit így csak a doktori témámhoz megítélesem szerint szorosabban kapcsolódó heterociklus ferrocénszármazékok kémiájáról adok egy rövid válogatást. A téma jelentőségét mutatja a várhatóan, vagy bizonyítottan biológiai jelentőséggel bíró ferrocéntartalmú heterociklusok irodalmának utóbbi években tapasztalható bővülése. Ezzel párhuzamosan alakult ki új interdiszciplínaként az ún. biofémorganikus kémia, melynek eredményei ígéretesek a terápiás, különösen a daganatellenes kemoterápiás alkalmazások területén is [16].

A ferrocént tartalmazó szubsztituens bevitele többnyire az adott heterociklushoz vezető gyűrűzárás során történik. Erre elsősorban a könnyen hozzáférhető és jól kezelhető monofunkcionalizált ferrocéntartalmú reagensek adnak kiváló lehetőséget. A formilferrocén a heterociklusos ferrocének egyik kitüntetett kiindulási anyaga. Ennek egyik oka egyszerű előállíthatósága, pl. magából a ferrocénből néhány egyszerű lépés segítségével [17a,b]. A szintén elterjedt prekuzorként használt acetilferrocén szintén ferrocénből kapható meg ecetsavanhidriddel foszforsavas közegben kivitelezett egyszerű Friedel-Crafts reakcióval [18]. A formilferrocén és heterociklusos egységet tartalmazó aminok, hidrazinok, savhidrazidok, ill. acetil-szubsztituált heterociklusok [19], valamint a barbitursav reakciójával [17a] kaptak kondenzációs termékeket (1-4: 4. ábra) melyek egy részét biológiai tesztekben vizsgálták.

7

[22], gyulladáscsökkentő [23], analgetikus [24], fungicid [25], valamint anti-hiperglikémiás [26] hatásokkal rendelkeznek. Ennek ismeretében indítottak el olyan kutatásokat, melyek ferrocenil-szubsztituált pirazolok előállítását és hatástani vizsgálatát tűzték ki célul. Egy szerb kutatócsoport az acetilferrocén fenilhidrazonját (**7**) alakították át a Vilsmeier–Haack reakció körülményei között a **10** 1-fenil-3-ferrocenil-4-formilpirazollá (6. ábra) [27], melyből primer aminokkal Schiff bázisokat (**11**), ezek további redukciójával szekunder aminokat (**12**) kaptak [28]. Utóbbi termékek antibakteriális hatását vizsgálták 11 törzsen [28]. A legszélesebb körben mutatott jelentősebb aktivitást a *terc*-butil- és ciklohexilaminokkal kapott származékok mutatták [28].

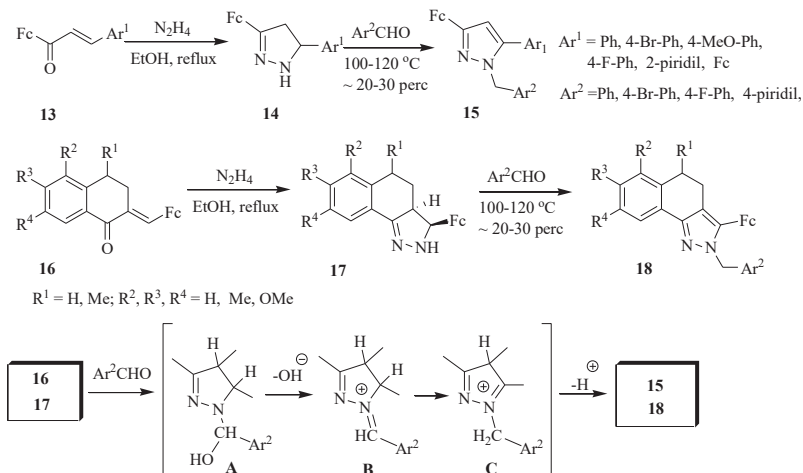


6. ábra

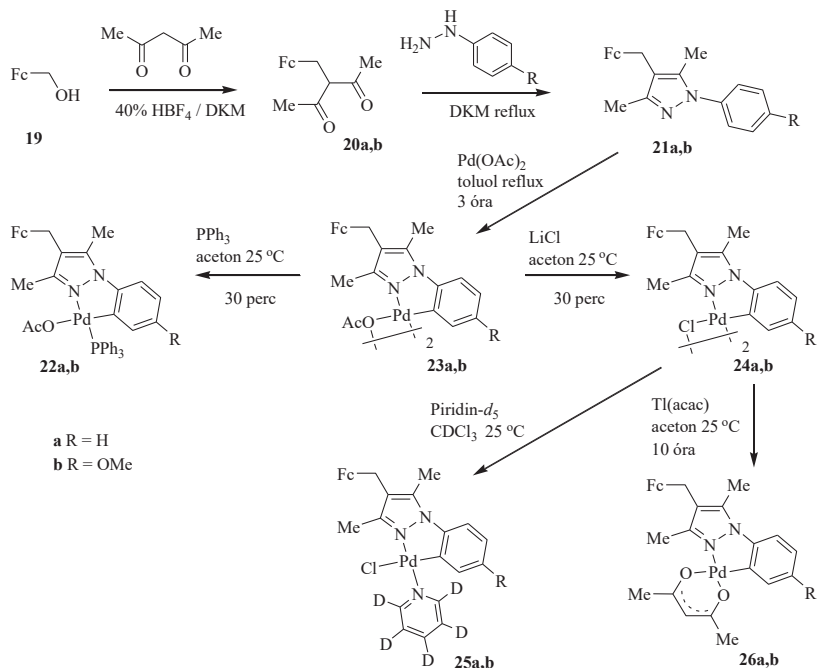
A **10** formilpirazol természetes α -aminosavakkal képzett **11** iminjeinek redukciójának révén további tagokkal bővítették a **12** típusú szekunder aminok körét, melyekkel elvégeztek egy sor *in vitro* vizsgálatot melanoma- és adenokarcinóma típusú rákos sejtvonalakon [29]. Ezekben a triptofánszármazék bizonyult a leghatékonyabbnak.

Klimova és munkatársai acetilferrocén és aromás aldehidek, ill. tetralonok és formilferrocén kondenzációjából származó kalkonokat (**13**, ill. **16**: 4. ábra) hidrazinnal

ciklizáltak [30a]. Az így kapott pirazolinokat (**14**, ill. **17**) aromás aldehidekkel magasabb hőfokon reagáltatták, így N-arilmetil-szubsztituált pirazolokhoz (**15**, ill. **18**) jutottak [30b]. A formilcsoport redukcióját, s ezzel együtt a pirazolin gyűrű aromatizációját a szerzők a **B** típusú immínium kationok tautomerizációjával és azt követő deprotonálódással értelmezték (7. ábra). A biológiai vizsgálatok során a pirazolinszármazékok gyenge gyulladáscsökkentő hatást mutattak [30a].



7. ábra

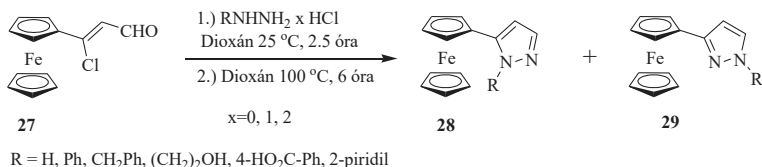


8. \u00e1bra

Gonz\u00e1les \u00e9s munkat\u00e1rsai [31] ferrocenilmetanol (19), acetilaceton \u00e9s fenilhidrazin/4-metoxi-fenilhidrazin felhasználásával k\u00e9t l\u00e9p\u00e9sben \u00e1llított\u00e1k el\u00f3 a 21 pirazolokat, \u00e9s tanulm\u00e1nyozt\u00e1k koordin\u00e1ci\u00f3s tulajdons\u00e1gaikat (8. \u00e1bra). A heterociklusok \u00e9s pall\u00e1dium(II)-acet\u00e1t forr\u00f3 toluolban v\u00e9grehajtott reakci\u00f3i \u00f3ttag\u00fa palladaciklus egys\u00e9geknek az acet\u00e1t-hidas dimer form\u00e1it (23a,b) eredm\u00e9nyezt\u00e9k, melyek enyhe k\u00f6r\u00fclm\u00e9nyek k\u00f6z\u00f6tt trifenilfoszf\u00e1n hatás\u00e1ra monomer foszf\u00e1n komplexekk\u00e9 (22a,b) alakultak. L\u00edtium-kloriddal kl\u00f3r-hidas dimereket (24a,b) kaptak. Figyelemre m\u00e9lt\u00f3, hogy a pirazol N2 nitrog\u00e9nj\u00e9nek koordin\u00e1l\u00f3d\u00e1sa csak a fenil/4-metoxifenilcsoport \u00f3ttag\u00fa ciklust eredm\u00e9nyez\u0151 karbopallad\u00e1l\u00e1s\u00e1t segítette el\u00f3, hattag\u00fa gy\u00fcr\u00fa k\u00e9pz\u00f3d\u00e9s\u00e9vel j\u00e1r\u00f3, a ferrocenil szubsztituenst \u00e9rint\u0151 metall\u00e1l\u00e1s nem j\u00e1tsz\u00f3dott le. A szerz\u0151k NMR- \u00e9s preparat\u00edv vizsg\u00e1latokkal kimutatt\u00e1k, hogy a 24a,b dimerekben a kl\u00f3rhidas szerkezetet piridin-*d*₅ \u00e9s tallium(I)-acetilaceton\u00e1t egy\u00e1r\u00e1nt k\u00f6nnyen felhas\u00edjtja,

miközben a síknégyzetes szerkezetű monomer **25a,b**, ill. **26a,b** Pd(II)-komplexek keletkeznek. Ciklikus voltametria vizsgálatokkal kimutatták, hogy a Pd(II)-centrum és a ferrocenilcsoport molekulán belüli látszólag jelentős szeparáltsága ellenére a Pd-komplexekben a vas(II)→vas(III) átmenet lényegesen nehezebben kényszeríthető ki, mint a szabad pirazol ligandumokban [31].

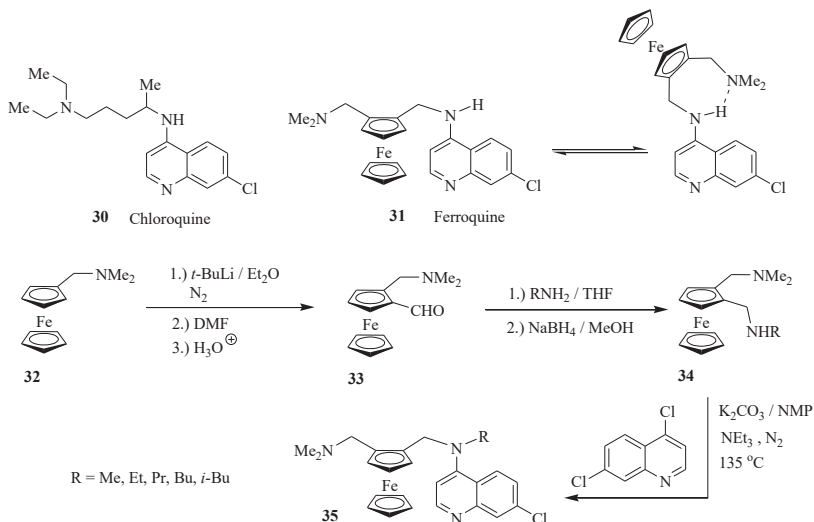
Zora és Görmen az acetilferrocén Vilsmeier–Haack reakciójával kapható 2-ferrocenil-2-klórakroleint (**27**) dioxánban hidrazinszármazékokkal, vagy ezek mono-, ill. dihidrokloridjával reagáltatták (9. ábra), melynek révén izomer ferrocenilpirazolokhoz (**28** és **29**) jutottak [32]. Magával a hidrazinnal természetesen egyféle terméket kaptak (ha R = H, **28** és **29** két tautomer), a további reagensekkel végzett reakciók elsősorban, vagy kizárólagosan 1,5-diszubsztituált termékekhez (**28**) vezettek. Az 1,3-diszubsztituált **29** pirazol, mint főtermék, csak hidrazinoetanol hatására keletkezett.



9. ábra

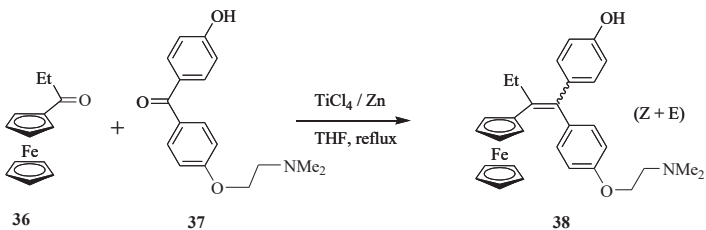
A heterociklusos ferrocének között az egyik legismertebb, maláriaellenes hatásáról ismert. A malária kezelésében klasszikus szernek számít a Chloroquine nevű gyógyszer (**30**: 10. ábra), de ezzel a szerrel szemben a kórokozó (*Plasmodium falciparum*) részéről jelentős ellenállás fejlődött ki. Mivel a kórokozó fejlődéséhez szükséges a vörös vértestekből származó vas, ebből a tényből kiindulva elgondolás alapján fejlesztettek ki egy 7-klórkinolint és ferrocént egyaránt tartalmazó molekulát, mely a Ferroquine nevet kapta (**31**). Több sejtvonalon végzett vizsgálat szerint a fémorganikus hatóanyag aktivitása felülmúlta a tisztán szerves kinolinszármazékét [33]. A Ferroquine szintézisével analóg eljárás szerint a **32** tercier amin irányított litiálását követő formilezés, redukív aminálás, végül a **34** típusú amin intermedierek és a 4,7-diklórkinolin között lejátszódó S_NAr reakció segítségével elkészítették a **35** típusú N-alkil analógonokat is (10. ábra). Maláriaellenes hatásukat tanulmányozva [34]

az eredmények azt mutatták, hogy az N-alkilezés csökkenti az eredeti hatóanyag aktivitását, amiből arra a következtetésre jutottak, hogy a sejtmembránon történő áthatoláshoz szükséges egy kelát gyűrűvel stabilizált konformáció (10. ábra), melyben a lipofil ferrocén egység a molekula külső felszínén helyezkedik el [34].



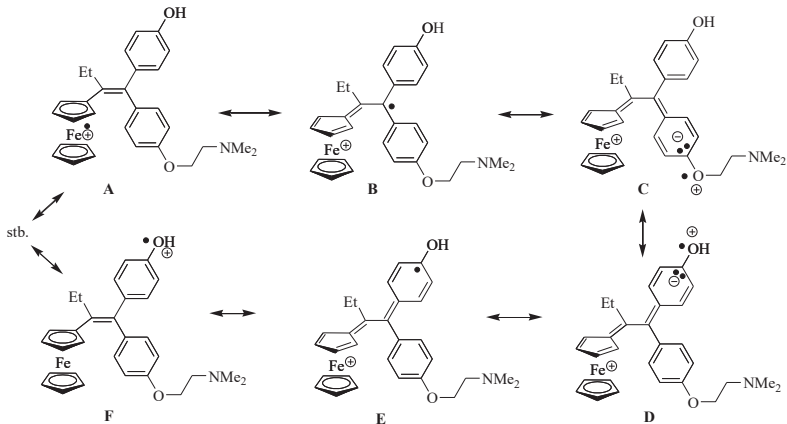
10. ábra

Bár nem sorolható a heterociklusos ferrocének közé, mégis említést érdemel az emlőrák kezelésében fontos szerepet játszó Tamoxifénnek egy analogonja, a Hidroxiferrocifén (**38**: 11. ábra), melynek működési mechanizmusában a ferrocenilcsoport fontos szerepet játszik. Ez a *Z* és *E* sztilbosztróllal analóg izomerek keverékéből álló hatóanyag jóval nagyobb aktivitást mutatott a vizsgált sejtvonalakon, mint maga a Tamoxifén [35]. A szén-szén kettőskötést a propionilferrocén (**36**) és a bázisos oldalláncot tartalmazó **37** benzofenon McMurry-típusú redukzív kapcsolásával alakították ki. Reagensként fém cinket alkalmaztak, a karbonilcsoportokat a Lewis sav TiCl₄-dal aktiválták.



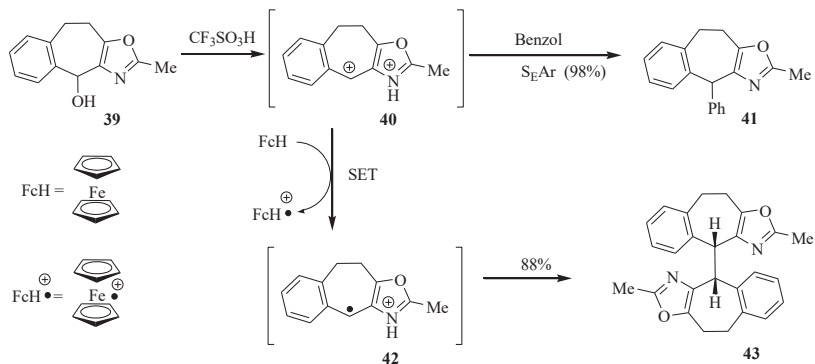
11. ábra

A McMurry reakció segítségével előállították és vizsgálták a szintén határozott aktivitást mutató Aminoferrocifént és ennek N-acetilszármazékát is [36]. A szerzők a ferrocifének kiváló terápiás hatását elsősorban az egy elektron készsleges kilépésével képződő, a ferrocenil csoport által is jelentősen stabilizált gyökkationoknak tulajdonították. A ferrocenilcsoport stabilizáló hatását a Hidroxiferrocifénből oxidációval képződő intermedier **B–E** határszerkezetei érzékeltetik (12. ábra).



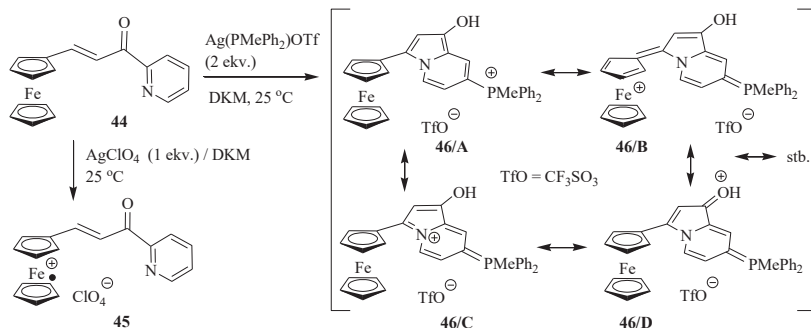
12. ábra

A Hidroxiferrocifen működésével összhangba hozható az a tapasztalat, miszerint a **39** triciklusos oxazolból trifluórmétán-szulfonsav segítségével generált **40** szuperelektrofillal a benzol reakciója egy aromás elektrofil szubsztitúció termékeként a **41** fenil-szubsztituált vegyületet szolgáltatta, míg a ferrocén redukálószerként lépett reakcióba (13. ábra), s az így képződött **42** gyök kolligációja a **43** dimert adta végtermékként [37]. A „single electron transfer” (SET) mechanizmus szerint társtermökként képződő ferriceniumiont UV-látható spektroszkópiai módszerrel azonosították.



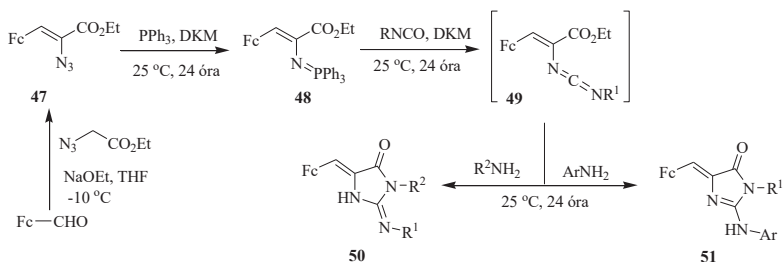
13. ábra

A ferrocenilcsoport, mint erősen elektrondonor karakterrel rendelkező egység szerepel azokban a kísérletekben, melyekben Aguado és munkatársai [38] a formilferrocén és 2-acetilpiridin kondenzációjából származó **44** kalkont diklórmétánban 25 °C-on ezüst(I)-tartalmú reagensekkel oxidálták (14. ábra). Az oxidációt egy ekvivalens ezüst-perkloráttal végezve a **45** ferricenium-perklorátot kapták. Ha reagensként két ekvivalens ezüst-foszfáno trifluórmétánszulfonátot használtak, a foszfán beépülésével lejátszódó reakció egy olyan sóhoz (**46**) vezetett, melyben a foszfor-ilid típusú kation stabilitásához a ferrocenil csoport is jelentős mértékben hozzájárul (ld. a **46/B** határszerkezet).



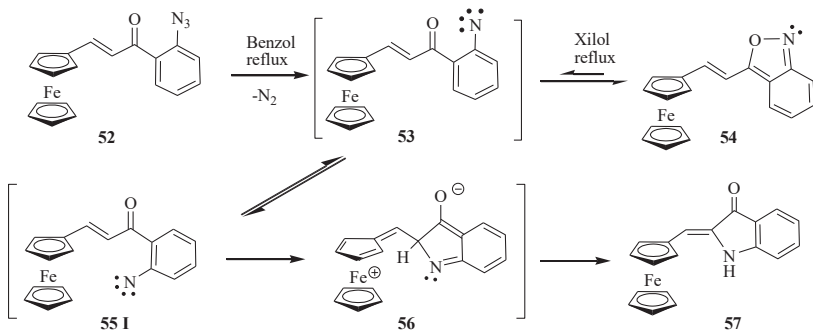
14. ábra

Az 1-ferrocenilpropenonok kémiájából kiragadott további példa, mely csoportunk egyik résztémájának előzménye, Pedro Molina és munkatársai nevéhez fűződik. Bázisként nátrium-etoxidot, oldószerként tetrahidrofuránt (THF) alkalmazva -10°C -on végrehajtották a formilferrocén és az etil-azidoacetát kondenzációját. A közleményükben leírtak szerint [39a] kizárólagosan képződő termékként izolálták a **47** α -azido- β -ferrocenilakrilátot, melyből Staudinger reakcióval iminofosforánt (**48**) kaptak (15. ábra). Ezt a kulcsintermediert izocianátokkal, majd primer aminokkal reagáltatva ferrocenilmetilén-szubsztituált izomer imidazonokhoz (**50**, ill. **51**) jutottak [39a,b]. A reakciók irányát a **49** karbodiimidból és az aminból elsődlegesen képződő guanidin intermedierben levő két acilezhető nitrogén relatív nukleofilitása határozta meg. A szerzők leírása szerint az eltérő konjugációs viszonyoknak megfelelően a kétféle termék eltérő tautomer formákban stabilizálódott.



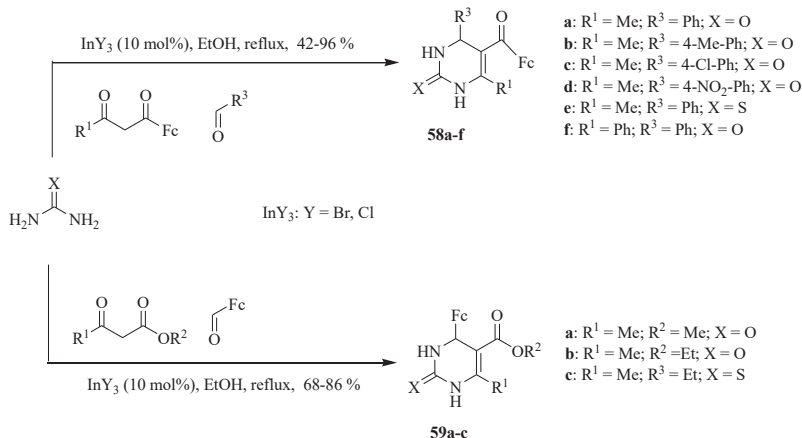
15. ábra

Szintén Molina és munkatársai állították elő formilferrocén és 2-azidoacetofenon bázikus közegben végzett kondenzációjával az **52** kalkont (16. ábra), melynek termikusan kiváltott, nitrén intermedieren (**53**) keresztül lejátszódó átalakulásait tanulmányozták [40]. A reakciót a benzol forrpontján kivitelezve a nitrén elektrociklizációja révén kinetikai kontrol alatt gyorsabban képződő termékként az **54** antranilszármazékot tudták izolálni, a xilol forráspontján végrehajtott reakcióban termodinamikus kontrol alatt az aromás benzolgyűrűt tartalmazó, stabilabb 2-ferrocenilmetilénindanon (**57**) képződött. Ennek megfelelően xilolban történő forralással sikerült megvalósítaniuk az antranil→indanon izomerizációt, mely az **53** nitrén rotamerjének az erősen elektronküldő ferrocenilcsoport által elősegített gyűrűzáródásával értelmezhető (**55**→**56**→**57**).



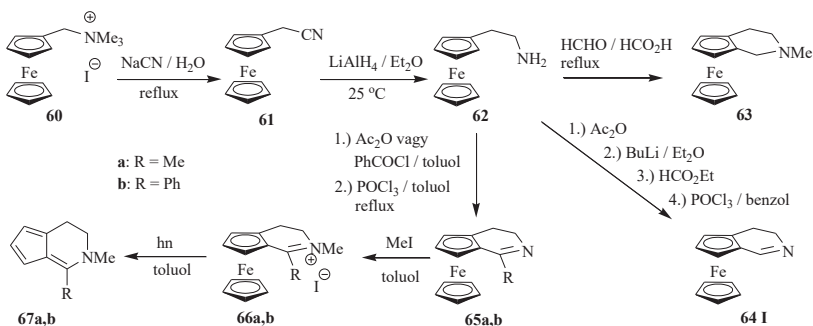
16. ábra

A változatos és értékes biológiai aktivitásokkal rendelkező (pl. kalcium csatorna modulátor, rákellenes- és HIV-ellenes hatások [41]) 2-oxo-, ill. 2-tioxo-szubsztituált dihidropirimidinek (DHPM) első ferrocéntartalmú képviselőit a jól ismert Biginelli-reakció [42] segítségével savas katalizátorként indium(III)-halogenideket alkalmazva elsőként Peppe és munkatársai állították elő 2003-ban (17. ábra) [43]. A termékek többsége 5-ferrocenil-szubsztituált DHPM (**58a-f**) volt, melyeket karbamid/tiokarbamid, aromás aldehidek, és ferrocént tartalmazó 1,3-dioxo komponensek kondenzációjából kaptak. Alkil-acetoacetátok és formilferrocén felhasználásával 4-ferrocenil-szubsztituált vegyületekhez (**59a-c**) jutottak. A szerzők azért döntöttek az indium(III)-tartalmú reagensek alkalmazása mellett az erősen elektronküldő ferrocén egységet tartalmazó, jelentős mértékben dezaktivált elektrofil komponensek reaktivitásának növelésére, mert előzetes tapasztalataik szerint ezek a Lewis savak bizonyultak a leghatékonyabbnak egyéb, általuk vizsgált Biginelli típusú reakciók katalizálására [44].



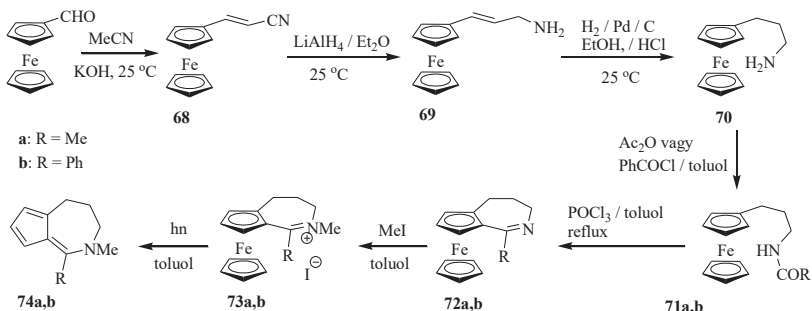
17. ábra

A ferrocént, mint szubsztituens tartalmazó vegyületek mellett sokkal kevesebb figyelem összpontosult a ferrocénnel kondenzált heterociklusos vegyületek kémiájára. Ezen a területen elsők között Pauson és munkatársai végeztek kutatásokat, s a **60** ammóniumsóból a **61** nitrilen keresztül két lépésben kapott **62** amin Pictet-Spengler reakciójával építették ki az 1,2,3,4-tetrahydroferroceno[c]piridin gyűrűt (18. ábra) [45]. A formalin/hangyasav rendszer segítségével forrásponton végrehajtott gyűrűzárást redukív alkilezés követte, s így a **63** *N*-metilszármazékot izolálták végtermékként. A **62** amin *N*-acetilszármazékának lítium sóját formilezték, és az így kapott vegyes imid Bischler-Napieralski reakciójával a **64** dihidropiridinhez jutottak [45].



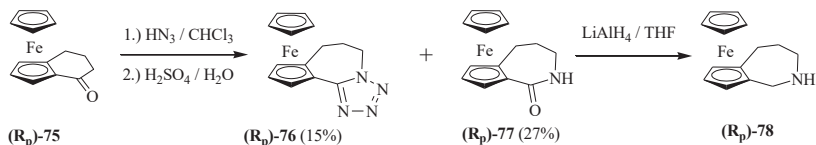
18. ábra

A későbbiek során Khand, Lanez és Pauson a **62** amin *N*-acetyl- vagy *N*-benzoilszármazékának gyűrűzárását szintén Bischler- Napieralski reakcióval oldották meg [46]. A termék **65a,b** dihidropiridinek *N*-metilezésével kapott **66a,b** kvaterner sók kationjában ultaribolya besugárzással megbontották a szendvicskötést, sikerrel megoldva a más úton nehezen hozzáférhető **67a,b** 3,4-dihidro-2*H*-ciklopenta[c]piridinek szintézisét. Hasonló stratégia szerint jártak el az *aza*-azulén szerkezettel rendelkező **74a,b** 2,3,4,5-tetrahidrociklopenta[c]azepinek előállításánál is (19. ábra) [46].



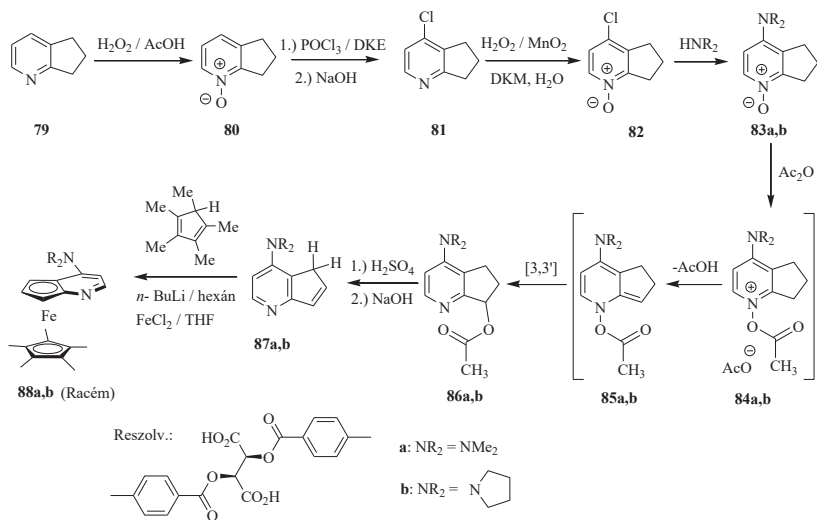
19. ábra

Az acilezésnek, majd gyűrűzárásnak alávetett **70** propilaminhoz a 3-ferrocenilakrilonitril két lépésben végrehajtott redukciójával jutottak el (**68** → **69** → **70**). Utóbbit a formilferrocén és acetonitril kálium hidroxiddal katalizált kondenzációjával kapták meg. A **62** etilamin (18. ábra) és a formaldehid Pictet-Spengler reakciójával racém formában előállított, planáris kiralitással rendelkező tetrahydroferroceno[*c*]piridin resolválását Schlöegl és munkatársai optikailag aktív 6,6'-dinitrobifenil-2,2'-dikarbonsav alkalmazásával oldották meg [47]. Ugyanebben a közleményben számoltak be a planáris kiralitással rendelkező, optikailag aktív ferroceno[*b*]ciklohexenon [(*R_p*)-**75**] Schmidt reakciójáról (20. ábra), mely viszonylag alacsony hozammal adta az optikailag aktív (*R_p*)-**76** tetrazoloazepint és az (*R_p*)-**77** azepinont. Utóbbi redukciójával kapták az (*R_p*)-**78** azepint. A ferrocén borostyánkősav-anhidriddel végzett Friedel-Crafts acilezésével, és az így kapott 3-ferrocenilpropionsav Clemmensen redukcióját követő savkatalizálta ciklizációval előállított racém keton-prekursor resolválását először Thomson hajtotta végre a diasztereomer mentilhidrazonok elválasztásával [48]. Jóval később ugyanennek a racém elegynek egy hatékonyabb elválasztását optikailag aktív szulfoxiddal kapott diasztereomer karbinol-adduktokon keresztül valósították meg [49].



20. ábra

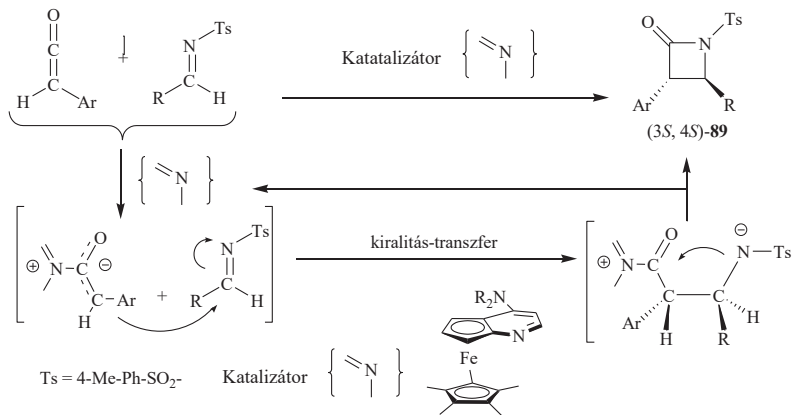
Organokatalizátorként való felhasználás céljából Gregory Fu és csoportja szintén planáris kiralitással rendelkező ferroceno[*b*]piridineket (**88**: 21. ábra) állított elő [50] egy olyan szintetikus utat követve, melyben a szendvics-kötés az utolsó lépésben került kiépítésre. A keletkezett erősen bázisos termék racém elegyét optikailag aktív borkősav segítségével választotta el. A szintézis első fázisában a **79** ciklopenta[*b*]piridinből hat lépésben jutottak el a kulcsintermediereknek tekinthető **87a,b** aminokhoz, melyeknek a pentametilciklopentadién jelenlétében két ekvivalens butillítiummal végzett deprotonálódása, s a keletkezett aromás anionok vas(II)-kloriddal történő reakciója szolgáltatta a **88a,b** bázisok racém elegyét. A biciklusos aminopiridinekhez (**87a,b**) vezető reakciósor a 2-alkilpiridin-N-oxidok kémiájában rutinszerűen használt lépéseket foglalja magában (21. ábra).



21. ábra

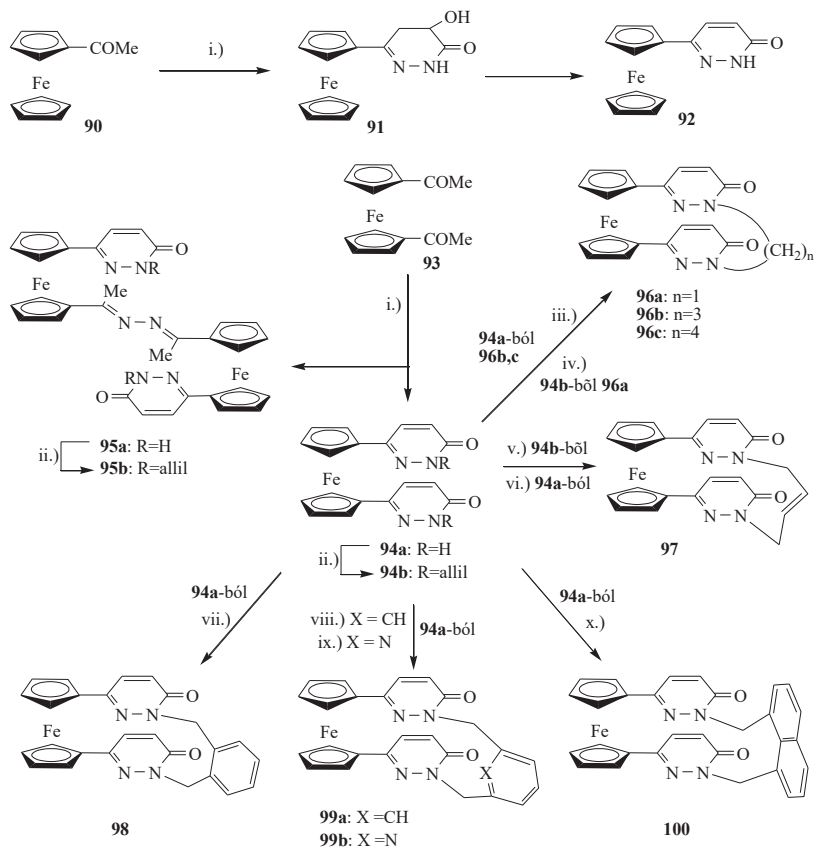
A **88a,b** bázisokat számos enantioszelektív reakcióban használták katalizátorként, melyek közül csak egy jellemző példát mutatok be. A királis acil-transzfer katalizátorral aktivált aril-szubsztituált ketének N-toluolszulfonil-iminekre történő formális [2+2]

addíciójában szimultán két kiralitáscentrum alakul ki a termék **89** típusú β -laktámokban (22. ábra) [51].



22. ábra

Kutatócsoportunkban a metallocén egységet tartalmazó heterociklusos vegyületek körét többek között ferrocenil-szubsztituált piridazinokkal és két piridazin egységet tartalmazó áthidalt ferrocenofánokkal is bővítették [52].



23. ábra

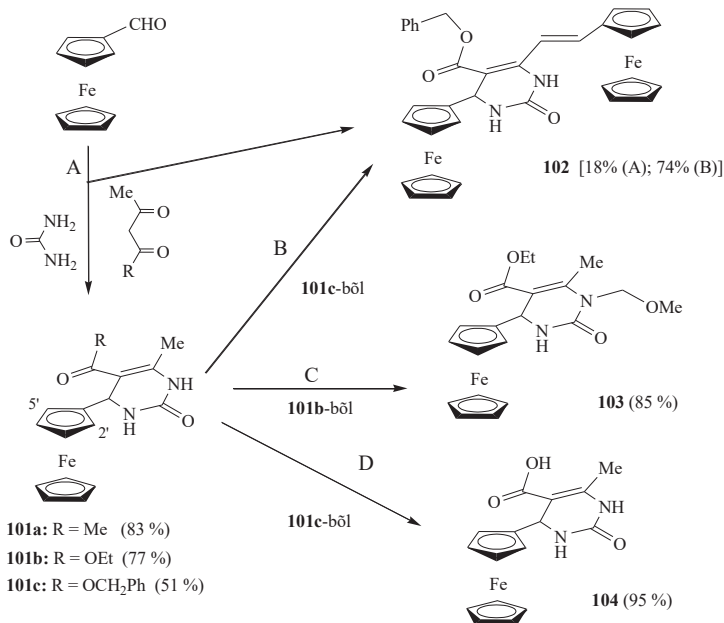
Az acetilferrocén és a glioxilsav aldol addíciójával kapott (α -hidroxi- β -oxo)propionsav típusú intermediert hidrazinnal ciklizálva kapták a **91** hidroxipiridazinont és az ebből víz kilépésével könnyen képződő **92** végterméket (23. ábra) [52]. Az oldószerként ecetsavat

alkalmazó eljárást kiterjesztették a **93** diacetylferrocénre is. A reakcióban a várt 1,1'-bisz-[piridazin-3(2*H*)-on-6-il]ferrocén (**94a**) mellett egy dimer azin (**95a**) is képződött. A **94a** bisz-piridazinon áthidalását sikerült megvalósítaniunk egy sor dialkilezőszerrel. A reakciókat fázistranszfer körülmények között nagy hígításban hajtották végre, így változatos áthidalásokat tartalmazó új típusú ferrocenofánokhoz (**96b,c**, **97**, **98**, **99a,b** és **100**) jutottak. A 2-buten-1,4-diil áthidaló egységet tartalmazó **97** ferrocenofánt a **94a** dialkilezésén kívül előállították a diallil-szubsztituált bisz-piridazinon (**94b**) metatézis reakciójával is. E reakciónál oldószerként benzolt használtak, ugyanis a diklórmétánban kivitelezett kísérlet során dezallileződés történt, amit az oldószer metilén csoportjának a beépülése követett (**94b** → **96a**).

A kutatócsoport által előállított ferrocenén-tartalmú diazinok egy másik csoportját a 4-ferrocenil-dihidropirimidinek (DHPM) alkotják [53], melyektől a tisztán szerves származékokra vonatkozó irodalom [41] alapján változatos biológiai aktivitások egész sora várható. Munkájukat megelőzően Peppe és munkatársai számoltak be ferrocenil csoportot tartalmazó dihidropirimidinek előállításáról, akik a Biginelli reakciókhoz In(III)-halogenideket használtak savas katalizátorként [43], mint ahogy fentebb már ismertettem (17. ábra). Ezzel és néhány katalitikus rendszerrel történő előzetes próbálkozás után a kutatócsoport választása a bórsav-ecetsav rendszerre esett (24. ábra), mellyel elsőként Wang és munkatársai hajtották végre Biginelli típusú reakciókat [54]. Így viszonylag rövid reakcióidő alatt (1 óra) jó hozammal kapták a várt termékeket (**101a-c**) [53]. A **101c** benzilészter mellett a formilferrocén és a 6-metil csoport kondenzációjából származó **102** alkén is megjelent a termékek között. A tisztán izolált **101c** észtert formilferrocénnel 0,2 ekvivalens bórsav jelenlétében hosszabb ideig (4 óra) jégecetben melegítve (*B* módszer) jobb hozammal (74%) kapták meg a **102** ferrocenilvinil vegyületet [53].

Változatosan továbbalakítható, kapcsolási reakciók céljából jól aktiválható karbonsavszármazék előállításának céljából megkísérelték a **101b** etilészter hidrolízisét enyhe körülmények között végrehajtani. Erre a célra a tetrabutylammónium-hidroxid (Bu_4NOH) diklórmétán-metanol 20:1 eleggyel készült oldatát próbálták meg használni (*C* módszer), de a szobahőmérsékleten kivitelezett reakció körülményei között a savasabb NH csoport

alkileződésével a **103** metoximetil-szubsztituált vegyület képződött. A kívánt karbonsavat (**104**) a **101c** benzilészter katalitikus hidrogénezésével (*D* módszer) kapták meg [53].

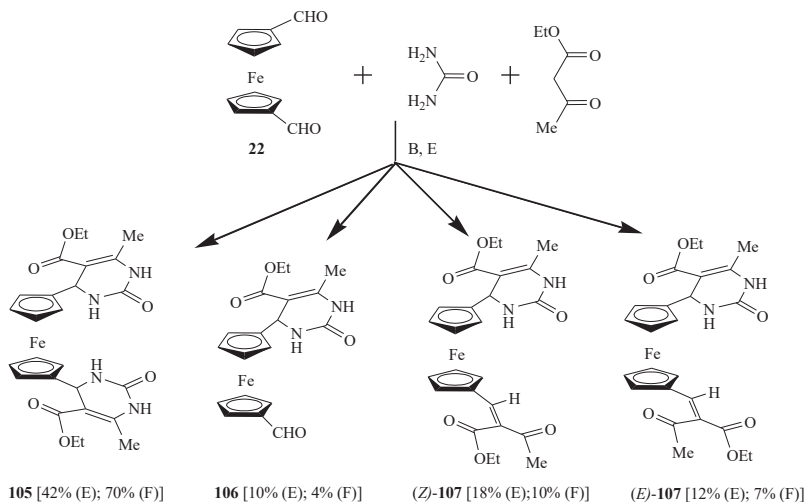


A: H₃BO₃ (0,2 ekv.), 1,3-dikarbonil komponens (1 ekv.), karbamid (1,2 ekv.), AcOH, 100 °C, 1 óra
 B: H₃BO₃ (0,2 ekv.), formilferrocén (1 ekv.), AcOH, 100 °C, 4 óra;
 C: Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (20:1), 25 °C, 5 óra;
 D: H₂/Pd/C EtOAc-AcOH (3-1), 1 óra

24. ábra

A jól bevált etil-3-oxobutanoát két ekvivalensét használva 1,3-dioxo komponensként megkísérelték az 1,1'-diformilferrocén (**22**) kétszeres Biginelli reakcióját is kétszeres mennyiségű karbamid (2,4 ekv.) és bórsav-katalizátor (0,4 ekv.), valamint 4 órás reakcióidő alkalmazásával (*E* módszer) (25. ábra). Ennek eredményeképp közepes termeléssel jutottak a **105** bisz-DHPM termékhez, ami mellett a **106** formilszármazék és a (*Z*)-**107**, valamint (*E*)-**107** izomer alkének is megjelentek izolálható melléktermékként. A reakcióidőt 6 órára

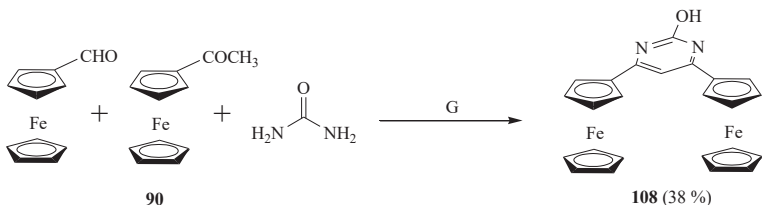
növelve 4 ekvivalens karbamid használata mellett (*F* módszer) a termékarányt a kívánt irányba sikerült eltolniuk, így a **105** vegyületet jobb termeléssel (70%) kapták meg [53].



E: H_3BO_3 (0,4 ekv.), 1,3-dikarbonil komponens (2 ekv.), karbamid (2,4 ekv.), AcOH, 100 °C, 4 óra
 F: H_3BO_3 (0,4 ekv.), 1,3-dikarbonil komponens (2 ekv.), karbamid (4 ekv.), AcOH, 100 °C, 6 óra

25. ábra

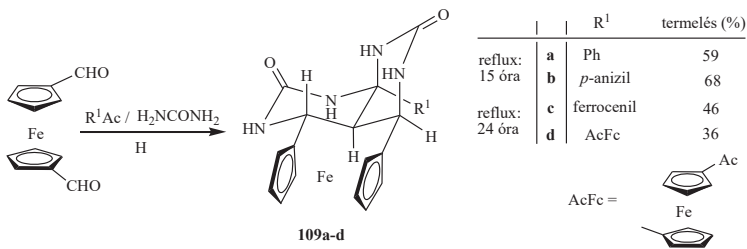
Egy további kísérletben célul tűzték ki a 4,6-diferrocenil DHPM előállítását egy, Fang és munkatársai által kidolgozott protokoll [55] segítségével. Az 5-helyzetben szubsztituenst nem tartalmazó dihidropirimidinek szintézisére kifejlesztett eljárás szerint a DHPM vázába karbamid és aldehid komponensek mellett többnyire metil ketont építenek be. Utóbbi komponens szilil-enoléterként történő aktiválására 1 ekvivalens trimetilklórszilánt, az aldehid aktiválására katalitikus mennyiségű vas(III)-kloridot, oldószerként acetonitrilt használnak. Ennek megfelelően kutatócsoportunk formil- és acetilferrocénből, valamint karbamidból kiindulva a 26. ábrán feltüntetett körülmények (*G* módszer) között végezték el a tervezett reakciót, és a jelentős mennyiségben képződő bomlástermék mellől elfogadható hozammal sikerült izolálniuk a **108** primidint [53]. A várt DHPM a reakció körülményei között, vagy a feldolgozás során dehidrogéneződött, mely folyamatot a két ferrocenilcsoport segítette elő.



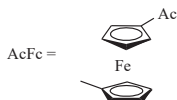
G: karbamid (1,5 ekv.), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1 ekv.), TMSCl (1 ekv.), MeCN, reflux: 24 óra

26. ábra

A reagensek arányának megfelelő változtatásával az eljárást megpróbálták kiterjeszteni a diformilferrocén analóg átalakításaira is (*H* módszer: 27. ábra), de az adott körülmények között nem bisz-DHPM típusú termékek, hanem érdekes, *cisz*-anellált hexahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin gyűrűrendszerrel áthidalt [3]-ferrocenofánok (**109a-d**) képződését tapasztalták [53]. Az új gyűrűrendszer felépülését a metil keton és a diformilferrocén két formilcsoportja között lejátszódó, a [3]-ferrocenofán szerkezeti egység kialakulásával járó aldol reakcióval, majd ezt követően két molekula karbamiddal történő kondenzációval értelmezték.



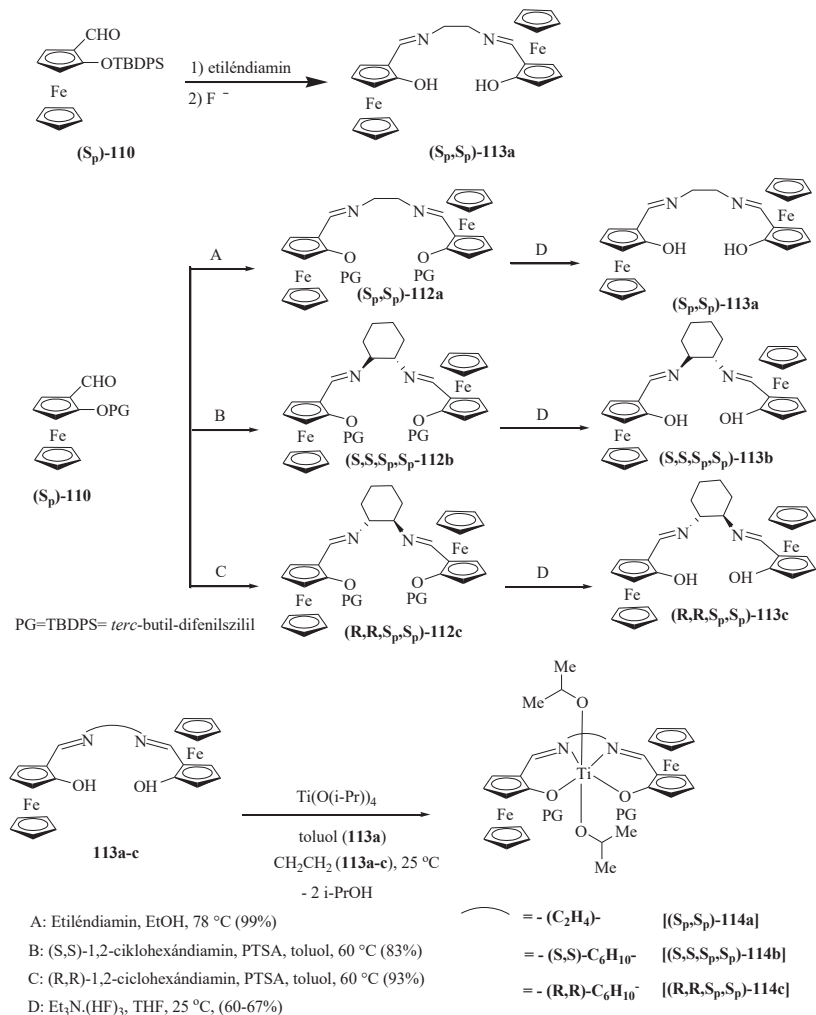
H: R^1Ac (2 ekv.), karbamid (3 ekv.), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,2 ekv.), TMSCl (2 ekv.), MeCN, reflux



27. ábra

A ferrocén-tartalmú ligandumokat a koordinációs kémia és katalízis majd minden területén széleskörűen alkalmazzák. Ezek közül egy, a saját kutatási témáim egyikéhez kapcsolódó jellemző példát ragadok ki. Niemeyer és munkatársai új típusú, két, planáris kiralitású ferrocén egységet építettek be 1,2-diaminok segítségével a jól ismert szalén vázba (28. ábra), így C_2 -szimmetriával rendelkező ligandumok sorát (**112a-c**, **113a-c**, **114a**),

valamint ezek néhány fémkomplexét állították elő [56]. Utóbbiak katalitikus aktivitását is tanulmányozták néhány enantioszelektív reakcióban.



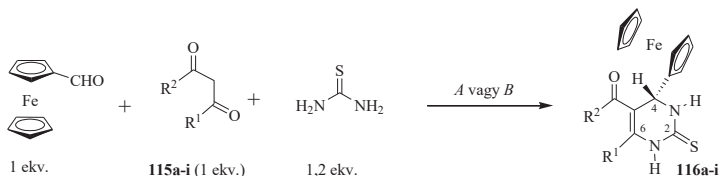
3. Saját kutatómunkám eredményei

Doktori témám biológiai szempontból érdeklődésre számot tartó heterociklusos ferrocénszármazékok és komplexek körének a bővítése volt. Ezen munkám három témakört ölelt fel, melyekről egy-egy publikáció alapjául szolgáló külön alfejezetekben számolok be.

3.1 Ferrocéntartalmú dihidropirimidin-2-tionszármazékok és kinoxalinok előállítását célzó reakciók [57].

Kutatómunkám első része ferrocént tartalmazó dihidropirimidinek csoportjának Biginelli reakciókkal való bővítése, nevezetesen pl. a kéncentrumon számos további funkcionálisra alkalmas 2-tionszármazékok előállítása, egyes katalitikus körülmények tesztelése, s a reakciók mechanizmusának a felderítése volt. Ezért nitrogen nukleofilként tiokarbamidot, a ferrocén egység beépítésére formilferrocént használtam.

Hatékonyságuk összehasonlítása céljából a tervezett Biginelli reakciókat a jól bevált $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{AcOH}$ (*A* módszer) [53, 54] és az $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{MeCN}$ (*B* módszer) katalitikus rendszerekkel hajtottam végre (29. ábra). Az első módszert mi alkalmaztuk először 2-tioxodihidropirimidinek előállítására. E protokoll szerint a formilferrocén (1,1 ekv.), a megfelelő 1,3-dioxo komponens (**115a-i**, 1 ekv.), tiokarbamid (1,2 ekv.) és bórsav (0,2 ekv.) elegyét argon atmoszféra alatt ecetsavban melegítettem $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on 5 órán keresztül [57]. Így alacsony vagy közepes hozamokkal (21-55%) kaptam a **116a-i** 4-ferrocenil-2-tioxo-dihidropirimidineket.



115		A 116 típusú vegyületek izolált termelése (%)	
116	R ¹	R ²	
			A B
a	Me	Me	46 31
b	Me	OMe	55 53
c	Me	OEt	37 30
d	Me	O ⁱ Bu	36 25
e	Me	NEt ₂	50 40
f	Me	Ph	53 4
g	Ph	OEt	36 10
h	CH ₂ CO ₂ Me	OMe	21 3
i	CH ₂ CO ₂ Me	OEt	21 7

A módszer : H₃BO₃ (0,2 ekv.), AcOH, 100 °C, 5 óra, Ar

B módszer : Yb(OTf)₃ (0,05 ekv.) , MeCN, reflux, 6 óra, Ar

29. ábra

A *B* eljárás szerint acetonitrilben 0,05 ekvivalens ytterbium-triflát katalizátor jelenlétében forrásponton végrehajtott ciklizációs reakciók ugyanolyan reagensarányokat alkalmazva, a **116a-i** terméket alacsonyabb termeléssel szolgáltatták (7-53%).

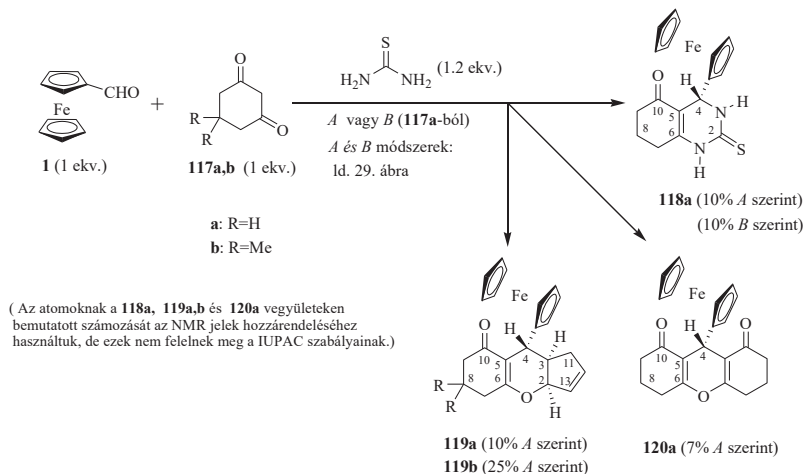
A legszembetűnőbb különbség az aromás dioxovegyületekkel végzett reakciók hozamainál volt megfigyelhető. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy a **115f,g** reagensek fenil szubsztituense képes η^6 -típusú ligandumként koordinálódni az Yb(III) ionhoz, dezaktiválva a Lewis sav katalizátort (*A/B* módszerrel kapott hozamok: 53/4% a **116f** és 36/10% a **116g** vegyületre).

A **115h,i** diészterekkel végezett reakciókban mindkét eljárás alkalmazásával alacsony hozamokkal jutottam a termékekhez (*A/B* módszerrel kapott hozamok: 21/3% a **116h** és 21/7% a **116i** vegyületre). Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy a fokozott aktivitású metilénsoportok spontán kondenzációs reakciója jórészt polimer melléktermékekhez vezetett.

Azt is érdemes hangsúlyozni, hogy a **115f** diketon reakciója a két alkalmazott körülmény között egyaránt regio szelektívnek bizonyult, kizárólagosan izolálható terméként 5-benzoil-6-metil-dihidropirimidint (**116f**) szolgáltatva. Az alternatív regioizomer (5-acetil-6-fenil-dihidropirimidin) keletkezését nem tapasztaltuk, ami összhangban van az alifás ketonnak az aromás ketonhoz viszonyított fokozott elektrofil jellegével.

További célunk volt 4-ferrocenil-2-tioxokinoxalinok előállítása, így dioxo komponensként 1,3-ciklohexán-diont és dimedont (**117a,b**) vittünk reakcióba az *A* eljárás szerint, melyekre rendre magasabb hozamokat értünk el a nyíltláncú **115a-i** dioxo reagensekkel végzett reakciók esetében. (29. ábra). Ilyen körülmények között **117a** dionnal kivitelezett reakció után a várt **118a** kinoxalin (10%) mellett, a **119a** 9-ferrocenilciklopenta[*b*]kromenont (10%) és a **120a** 9-ferrocenilxantén-diont (7%) is tudtuk izolálni, de a **117b** dimedont használva reagensként kizárólagosan a **119b** ciklopenta[*b*]kromenont (25%) kaptuk.

Annak ellenére, hogy a reakciókat argon védőgáz alatt hajtottuk végre, meglehetősen alacsony hozamokat lehetett elérni, mivel jelentős mennyiségű kátrányos anyag is képződött. A céltermékként tekintett **118a** kinoxalin hozamának növelése érdekében **117a** reakcióját a *B* eljárás szerint is elvégeztük. Ekkor a kátrányosodással kísért reakcióban **118a** ismét alacsony hozammal keletkezett (10%), de ekkor oszlopkromatográfiával jelentős mennyiségű formilferrocént is visszanyertünk a reakcióelegyből.



30. ábra

A 119a,b vegyületek kialakulását többek között a formilferrocén sav-katalizált bomlásából származó ciklopentadién és a Knoevenagel kondenzációból származó **1a,b** intermedierek [4 + 2] cikloaddíciós reakciójával lehet értelmezni. (31. ábra).

Ezt a feltételezést az a kísérleti megfigyelés is alátámasztja, hogy a reakcióelegy vízreöntésekor zöld színű vas (II)-ionok vizes oldata és kátrányos anyagok keveréke keletkezett. A savas közegben adottak a feltételek a formilferrocén bomlására hidroxifulvén és ciklopentadiénné, továbbá a hidroxifulvén polimerizációjára, ami a kátrányos anyagok keletkezését magyarázza. Ennek kísérleti alátámasztásaként a ciklopentadién beépítését egy független eljárással (*C* módszer) is végrehajtottuk, mely szerint formilferrocén (1 ekv.), 117a (1,5 ekv.), ciklopentadién (2 ekv.) és bórsav (0,2 ekv.) elegyét jégcetben, 100 °C-on 5 órán keresztül kevertettük, és így 70%-os termeléssel nyertük a 119a triciklusos terméket (31. ábra).

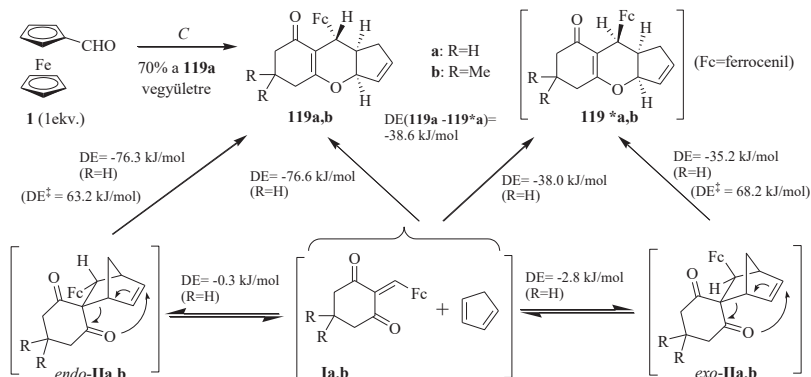
A 119 típusú vázrendszer képződése az egylépéses inverz elektronigényű hetero Diels-Alder reakció mellett „normál” Diels-Alder reakcióval képződő diasztereomer spirociklusok [3,3]oxa-Cope-átrendeződésével is értelmezhető (**1a,b** + Cp → *endo*-**11a,b** → 119a,b, ill. **1a,b** + Cp → *exo*-**11a,b** → 119*a,b: 31. ábra). Mivel elvileg egyik reakcióút sem zárja ki a

terjedelmes ferrocenil-csoportot a vázrendszeren belül (*endo* helyzet) tartalmazó **119*a,b** vegyületek termékként való megjelenését, a kísérletileg tapasztalt disztereoselektivitás értelmezésének céljából a sűrűségfunkcionális elmélet [58] B3LYP/6-31 G(d) szintjén [59] számításokat végeztünk. Ennek során az elsődlegesen optimalizált molekulaszervezetek energiáját számoltuk ki. Ezekből megkaptuk a lehetséges elemi lépések energetikai adatait, melyek támpontul szolgáltak azok lejátszódásának relatív esélyeiről. Az elméleti modellezést a **117a** ciklohexán-1,3-dion reakcióiból levezethető szerkezeteken végeztük.

A számolt adatok jó összhangban vannak a preparatív eredményekkel, miszerint a **119a** *exo* diasztereomer stabilitása jelentősen felülmúlja a **119a*** *endo* diasztereomerét [$\Delta E(\mathbf{119a}-\mathbf{119^*a}) = -38,6$ kJ/mol]. Ez a várakozásnak megfelelő relatív termodinamikai stabilitás azonban önmagában nem ad egyértelmű felvilágosítást a lehetséges képződési módokról, nem zárja ki egyik lehetséges mechanizmust sem.

Az oxa-Cope átrendeződés spirociklusos prekursoraihoz vezető DA reakciókat hasonló, enyhén exoterm számolt energetikai adatok jellemzik, melyek nem indokolnák a tapasztalt szelektivitást, sőt a **119*a** mérsékelten kedvezményezett képződére utalnának. Ezen kívül a diasztereomer spirociklusok átrendeződésének aktiválási gátjaira is hasonló értékek adódtak (63,2 kJ/mol, ill. 68,2 kJ/mol), melyek alapján szintén nem lenne várható a diasztereoselektivitás. Mindezek alapján megállapítható, hogy nagy valószínűséggel a kétlépéses reakcióúttal szemben elsősorban az egylépéses hetero Diels-Alder reakció vezet a ferrocenil szubsztituens *exo*-helyzetben tartalmazó **119** váz kiépüléséhez.

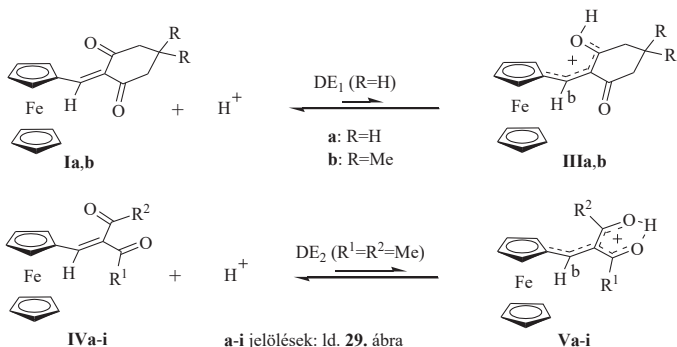
Az intamolekuláris folyamatok átmenti állapotait és energiájukat QST2 módszer [60] segítségével a sűrűségfunkcionális elmélet B3LYP/6-31 G (d) szintjén határoztuk meg.



C módszer: **117a** (1.5 ekv.), H₃BO₃ (0.2 ekv.), AcOH, 100 °C, 1 óra, majd + ciklopentadién (2 ekv.) 7 óra, Ar

31. ábra

Mivel pirán gyűrűt tartalmazó váz képződése nem volt megfigyelhető a nyíltláncú 1,3-dioxo reagensek bórsavval katalizált reakciói során, kézenfekvő az a feltételezés, miszerint a belőlük képződő Knoevenagel **IV** típusú intermedierek protonnal vagy az adott közegben bórsavból származtatható Lewis sav komponenssel stabil kelátot képeznek (32. ábra: pl. protonnal az **Va-i** kationok alakulnak ki), s ezek megakadályozzák a hetero Diels-Alder reakciók lejárásához szükséges *single-cisz* konformáció felvételét. Ezt az értelmezést igazolja, hogy B3LYP/6-31 G(d) számolások szerint a 2,4-pentándionból származó **IVa** Knoevenagel intermedier bázicitása jóval felülmúlja az 1,3-ciklohexándionból képződő **Ia** intermedierét [$\Delta E_1(\text{III-Ia}) - \Delta E_2(\text{Va-IVa}) = +41,8$ kJ/mol: 32. ábra]. Ezen energetikai adat birtokában joggal feltételezhető, hogy a kelátképző **Va-i** intermedierek nem csak protonnal, hanem bórtartalmú komponensekkel szemben is nagyobb affinitást mutatnak, mint a **IVa,b** dionok.



Bármely protonforrásra: $\text{DE}_1(\text{IIIa-Ia}) - \text{DE}_2(\text{Va-IVa}) = +41.8 \text{ kJ/mol}$ [B3LYP/6-31 G(d) számításokból kapott energetikai adatokból számolt érték.]

32. ábra

Az 1-3. táblázatokban szereplő spektrális adatok (^1H - és ^{13}C -NMR, valamint IR) egyértelműen igazolják a Biginelli körülmények között képződött új vegyületek feltételezett szerkezetét, mindehhez csak a következő kiegészítő megjegyzések szükségesek:

Mivel **120a** kivételével minden molekulában a ferrocenilcsoport kiralitáscentrumot reprezentáló szénatomhoz kapcsolódik, a szubsztituált Cp gyűrű H/C–2,5 és H/C–3,4 atompárjai kémiaiilag nem ekvivalensek (diasztereotópok), elkülönülő jeleket adnak a megfelelő NMR spektrumokban. A szimmetrikus **120a** vegyület spektrumaiban ezek a jelek természetesen összeolvadnak.

A **119a,b** vegyületekben a C=C kettőskötés 12,13-helyzete egyértelműen adódik az 5,12 ppm-nél jól azonosítható H2 jel tripllett-dublett multiplicitásából, ami a H3- és H13 atomoktól származó vicinális kölcsönhatásoktól (kb. 7.2 Hz), valamint a H12 atommal való allil csatolástól származik. (Az itt említettek a **119b** adatai). Ezt a konstitúciós szerkezetet támasztják alá az ^1H - ^{13}C HMBC spektrumokban megjelenő keresztcsúcsok is. Ezek közül megemlíthető, hogy a H4 atom a ferrocenilcsoport- és a C2,3,5,6, valamint a C10 jelein kívül korrelációt mutat a C11 telített atommal is, de nem áll kölcsönhatásban a telítetlen C12 és C13 atomok egyikével sem.

A három metin-hidrogén relatív térhelyzetét DNOE mérésekkel derítettük fel. A ferrocén szubsztituált Cp gyűrűnek H–2,5 jeleit besugározva a triciklusos váz H–2 és H–3 jelei egyaránt intenzívebbé váltak. Ez azt jelenti, hogy ez a két metin hidrogén a vázrendszernek ugyanazon térfelén foglalnak helyet, mint a ferrocenilsoport, és transz helyzetben vannak a H–4 hidrogénhez képest.

	CH ₃ vagy CH ₂ (6. poz.) d	CH ₃ (R ²) ^e	CH ₂ (R ² vagy R ¹)	H-4 <i>d</i> ^f	H-2-5 ^g	H-2,5	H-3,4	1-NH s	3- NH, <i>d</i> ,
					ferrocenilisoport Cp gyűrűi				
116a	2.23	2.25	—	5.02	4.24	3.91, ~ 4.8 (4H)		10.26	9.48
116b	2.20	3.66	—	4.92	4.23	3.93, 4.07, 4.09 (2H)		10.34	9.38
116c	2.20	1.22	~ 4.1 ^h	4.92	4.24	3.92 (1H), ~ 4.09 (3H) ^h		10.32	9.36
116d	2.17	1-44	—	4.88	4.25	3.93 (1H), ~ 4.09 (3H)		10.22	9.33
116e	1.67	0.98	3.20 broad	4.72	4.25	4.02, 4.10, 4.11, 4.14 (4x1H)		9.87	8.66
116f	1.74	—	—	5.10	4.08 ^h	4.02, 4.05, 4.08, ^h 4.13 (4x1H)		10.29	9.47
116g	—	0.82	3.83 <i>qa</i>	5.04	4.27	4.10 (1H), 4.16 (2H), 4.19 (1H)		10.45	9.53
116h	3.64 ^h	3.64 ^h	3.72 <i>s</i> (R ¹)	4.94	4.22	4.00, 4.11, 4.12, 4.18 (4x1H)		10.40	9.48
116i	1.18 ⁱ	1.19 ⁱ	~ 4.08 (R ¹ , R ²) ^h	4.94		4.00 (1H), ~ 4.08 (2H), ^h 4.18 (1H)		10.36	9.44
118a	~ 2.48	~ 2.28	1.79, ^k 1.94 k	4.94	4.21	3.89 (1H), ~4.07 (3H)		10.58	9.44
119a	~ 2.35	~ 2.32, ~ 2.43	1.87, ^k 1.94 k	3.95	4.14 ^h	4.04, 4.05, 4.13, ^h 4.20 (4x1H)		—	—

119b	2.18	0.91, 0.96	2.11, 2.17	3.75	4.13	4.02, 4.06 (2H), 4.21	–	–
120a	~ 2.65	~ 2.35, ~ 2.48	~ 2.00 <i>m</i> (4H)	4.38	4.03	3.99 (2H), 3.75 (2H)	–	–

1. Táblázat. A **116a-i**, **118a**, **119a,b** és **120a** vegyületek ¹H NMR kémiai eltolódása ^{a, b, c}

^a Oldószer: CDCl₃ vagy DMSO-d₆, mérési frekvencia 500 MHz. A kémiai eltolódások ppm-ben (δ_{TMS} = 0 ppm), a csatolási állandók Hz-ben vannak megadva; ^b További ¹H-NMR jelek: CH₂ (6. poz. **116i**): 3.69, (c-pentén gyűrű, **119a**): 2.14 és 2.55, 2 x *quadd* (J: 17.7, 7.8 és 2.3 ill. 17.7, 8.0 és 1.7); H-2,6 (Ph), ~*d* (2H): 7.64 (**116f**), 7.24 (**116g**); H-3,5 (Ph), ~*t* (2H): 7.51 (**3f**), 7.38 (**3g**); H-4 (Ph), ~*t* (1H): 7.59 (**116f**), 7.41 (**116g**); =CH(CH), *m* (1H): 5.91(**119a**); =CH(CH₂), *td* (1H): 6.10 (**119a**, *J*: 5.5 és 2.3); H-2 *dt* (1H): 5.12 (**119a**, *J*: 7.2 és 2.0) ^c A hozzárendelések HMQC és H₂C-HMBC (kivéve **116b**) történtek, a **119a** vegyület esetén 2D-COSY és DIFFNOE mérések is alátámasztották; ^d *s* (3/2H) a **116a-f/116h,i** vegyületekre, *m* (2H, **118a**, **119a**) (4H, **120a**); ^e *s* (3H) a **116a,b,d,h** vegyületekre, *t* [*J*: 7.1 (**116c,g**), 6.7 (**116e**)], *m* (2H) a **118a** vegyületre, vagy 2x*m* (2x1H, **119a**, 2x2H, **120a**) ^f *J*: 4.4±0.2 (**116a-d,g**), 3.4±0.1 (**116e,h**), 4.0±0.1(**116f**, **118a**), 3.7 (**116i**), *s* (**119a**, **120a**); ^g Szubsztituátlan Cp gyűrű; ^h Átfedő jelek; ⁱ Felcserélhető hozzárendelések; ^k CH₂CH₂CH.

2. Táblázat. A **116a-i**, **118a**, **119a,b** és **120a** vegyületek ¹³C NMR kémiai eltolódása ^{a, b, c}

	CH ₃ (R ¹)	CH ₃ (R ²)	C=S (C–2)	C=O 5. poz.	C–4	C–5	C–6	CH ₂	C–1 ,	C–2',5'	C–3',4'	C–1" - 5"
	szubsztituált Cp gyűrű (ferrocenil- csoport)										Cp	
116 a	19.0	31.4	175.5	195.4	49.7	113.4	144.3	–	93.7	66.2, 67.2	68.0, 68.1	69.5
116 b	17.9	52.0	175.7	166.6	49.9	102.8	145.3	–	93.3	66.0, 67.0	68.2, 68.3	69.5
116 c	17.9	15.1	175.7	166.1	49.9	103.1	145.1	60.5	93.4	66.0, 67.1, 68.1,68.2		69.5
116 d	18.0	28.8	175.8	165.5	50.0	104.6	144.3	80.8 ^d	93.7	66.0, 66.9, 68.0,68.1		69.5
116 e	16.1	14.0	175.4	168.1	52.7	108.8	130.3	40.8	92.7	65.9, 67.6, 68.0,68.7		69.4
116 f	18.3	–	175.5	195.2	51.6	111.9	142.0	–	92.7	66.4, 66.9, 68.2,68.6		69.5
116 g	–	14.4	175.7	165.9	50.4	103.6	146.0	60.4	92.7	66.4, 67.1, 68.3,68.4		69.6
116 h	52.2 ^e	52.7 ^e	175.4	166.3	50.0	104.1	141.7	36.8	92.7	66.5, 67.1, 68.2,68.4		69.5
116i	14.9 ^f	14.9 ^f	175.5	165.8	50.0	104.5	141.4	60.9, 61.3	92.8	66.4, 67.2, 68.2,68.3		69.5
118 a	26.1 ^g	37.2 ^g	175.8	194.6	47.5	110.8	151.3	21.4 ^h	93.5	66.4, 66.8, 68.0,68.1		69.5
119 a	30.0 ^g	37.3 ^g	82.6 ⁱ	197.5	29.0	113.7	173.2	20.9, ^h 38.3	93.8	66.4, 67.45	67.51, 68.5	69.1
119 b	27.8 29.2	51	82.7	196.5	29.3	112.4	171.5	38.6	93.9	66.6, 67.4	67.8 68.4	69.2
120 a	27.5 ^g	37.4 ^g	–	197.5	23.4	117.0	166.6	20.8 ^h	95.2	67.1	67.4	69.2

^a Oldószer: CDCl₃ vagy DMSO-d₆, mérési frekvencia 125 MHz. A kémiai eltolódások ppm-ben ($\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm) vannak megadva ^b A hozzárendelések HMQC és H,C-HMBC (kivéve **116b**) történtek ^c További ¹³C-NMR jelek: =CH(CH): 130.9 (**119a**); =CH(CH₂): 138.7 (**119a**); C-1 (Ph): 140.5 (**116f**), 134.9 (**116g**); C-2,6 (Ph): 129.1 (**116f**), 129.6 (**116g**); C-3,5 (Ph): 129.6 (**116f**), 128.5 (**116g**); C-4: 133.1 (**116f**), 129.9 (**116g**); C=O (a 6-CH₂COOMe csoportban (**116h**)): 169.9; ^d C_{kvar}-(*t*-Bu) csoport; ^e Felcserélhető hozzárendelések; ^f Átfedő vonalak; ^g CH₂ csoport; ^h CH₂CH₂CH₂ csoport; ⁱ OCH csoport; ^k CH₂ csoport a c-pentén gyűrűben;

3. Táblázat. A **116a-i**, **118a**, **119a,b** és **120a** vegyületek jellemző IR frekvenciái [cm⁻¹] (KBr).

	νNH sáv (széles vagy diffúz)	$\nu\text{C=O}$ sáv ^{a, b}	$\nu\text{C=C}$ sáv	$\nu\text{C-O}$ észter vagy éter sáv	$\nu_{\text{asCp-Fe-Cp}}$ és a Cp hajlítása
116a	~ 3270	1610	1572		482
116b	3380 – 2800	1667	1570	1182, 1108	496
116c	3300 – 2500	1670	1570	1185, 1120	~ 500
116d	3300 – 2700	1704	1589	1156, 1095	487
116e	3500 – 2500	1690	1608	–	482, 501
116f ^c	3406, 3300 – 2700	1656	1619		504, 480, 469
116g ^c	3400 – 2700	1692	1573	1197, 1138,	494
116h	~ 3320	1746	1563	1189, 1112	486
117i	3350 – 2800	1736	1569	1187, 1108	497
118a	~ 3260, ~ 3163	1620	1570	–	523, 489
119a	–	1643	1605	1020	509, 495
119b	-	1650	1619	1207, 1086	780
120a	–	1669 ^d	1613	1129	486

^a Észter vagy keton (**116a,f**, **118a**, **119a**, **120a**) csoport, amid-I sáv (**116e**) (Amid-II sáv: 1655);

^b CH₂COOMe/Et csoport (**116h,i**), $\nu\text{C=O}$ konjugált észter: 1682 (**116h,i**);

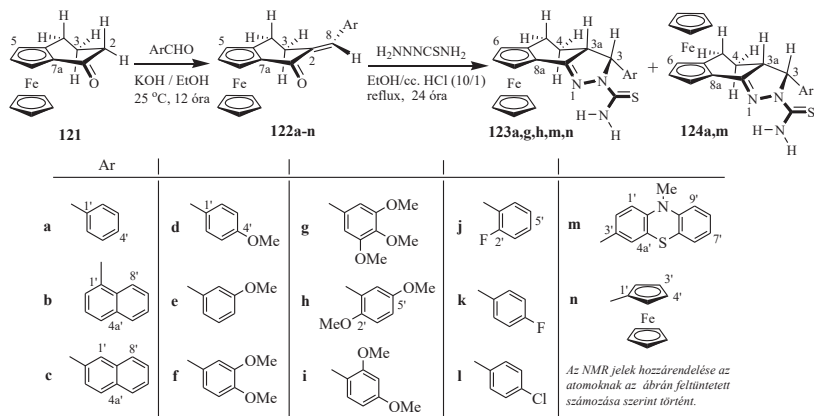
^c $\gamma\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ és $\gamma\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{Ar}}$ sávok: 731, 698 (**116f**), 698, 765 (**116g**);

^d Felhasadt sáv-pár 1649-nél második maximummal.

3.2. Új kondenzált kalkonszármazékok és ferroceno[g]indazolok szintézise szerkezetvizsgálata és elméleti modellezése [61]

A második témakörön belül biológiai érdeklődésre szintén számottartó, kondenzált ferrocén egységet tartalmazó új típusú kalkonok és pirazolok előállítása, szerkezetének meghatározása, valamint a kalkonok gyűrűzárási reakcióit alapvetően meghatározó szerkezet-reaktivitás összefüggések tanulmányozása volt.

A **122a-n** kalkonok prekuzoraként a ferrocénből és borostyánkősavanhidridből irodalmi leírások szerint [62] három lépésben (Friedel-Crafts acilezés, Clemmensen redukció és savkatalizálta ciklizáció) szintén általam előállított **121** ferrocenociklohexanont használtam (33. ábra). Az aromás aldehidekkel kivitelezett kondenzációs reakciókat katalitikus mennyiségű (4%) káliumhidroxidot tartalmazó etanolban szobahőmérsékleten hajtottam végre, és így a **122a-n** kalkonokat alacsony vagy közepes hozamokkal (27–62%) tudtam előállítani. A kis mennyiségben rendre megjelenő kátrányos anyagok eltávolítása céljából a tisztításhoz minden esetben oszlopkromatográfiát is alkalmazni kellett. Mivel a **121** keton racém formája állt rendelkezésemre, a planáris és konformációs kiralitással egyaránt rendelkező **122a-n** kalkonokat szintén racém elegyként kaptam.

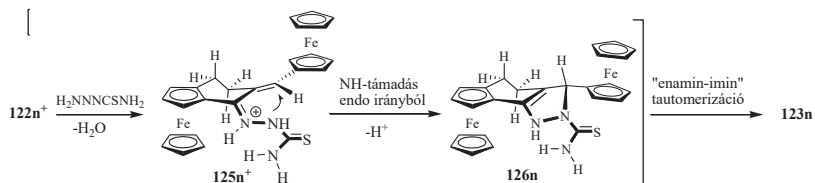


33. ábra

Megkísértem az új kalkonok néhány jellemző képviselőjének (**122a,g,h,m,n**) gyűrűzárását tioszemikarbaziddal végrehajtani (33. ábra), mivel az így megcélzott ferroceno[g]indazolok változatos módon továbbalakítható (pl. Hantsch tiazol szintézis) tiokarbamoil funkciós csoportot tartalmaznak. Néhány sikertelen kísérletet követően a kondenzált pirazolin gyűrű kialakítását etanol és koncentrált sósav 10/1 elegyében sikerült megvalósítani. A ciklizációkat a reakcióelegynek 24 órán keresztül argon atmoszféra alatt történő forralásával hajtottam végre. Ekkor a planarális-, konformációs- és centrális kiralitással jellemezhető **123a,g,h,m,n** ferroceno[g]indazolokat természetesen racém formában, de egységes diasztereomerként, mint főterméket többnyire alacsony, vagy közepes termelésekkel (19–52%) izoláltam, bár ezek a vegyületek a nyers reakcióelegyekben ¹H NMR mérések szerint némileg nagyobb mennyiségben (25–58%) fordultak elő vélhetően egyéb diasztereomerek és jelentős mennyiségű változatlan kalkon prekursor mellett.

A ciklizációs reakciókban képződő ferroceno[g]indazol diasztereomerek vékonyréteg kromatográfiás (VRK) vizsgálatok szerint a kipróbált oldószer elegyekben alig különböző *R_f* értékekkel jellemezhetők, következésképp, a gyakorlatban nagyon nehezen elválaszthatók. Ennek ellenére a **122a** és **122m** kalkonok reakciója után igen alacsony termelésekkel (6% és 8%) sikerült egységes formában izolálni az ellentétes planarális, de változatlan konformációs- és centrális kiralitással rendelkező diasztereomer **124a** és **124m** ferroceno[g]indazolokat (33. ábra).

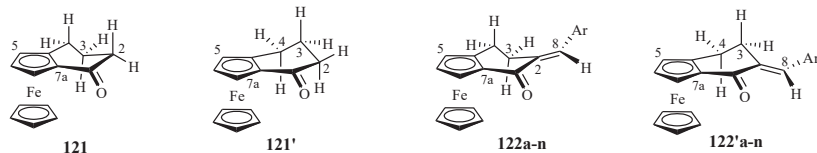
Mivel a VRK analízis még 24 óra reflux után is jelentős mennyiségű kalkont mutatott ki a reakcióelegyekben, megpróbáltam hosszabb reakcióidőket és egyéb savas körülményeket (pl. jégecet-sósav) is alkalmazni, de ezen próbálkozások alkalmával nagyobb mennyiségű kátrányos anyag képződött. Érdekes kivételként a két ferrocén egységet tartalmazó **122n** kalkon azonos körülmények között végrehajtott reakciója jelentősen magasabb termeléssel (52%) és gyakorlatilag teljes diasztereospecifitással szolgáltatva a **123n** indazolt. Ez a kiemelkedő diasztereoselektivitás valószínűleg annak tudható be, hogy az O-protonálódást követő kondenzációval képződő **125n⁺** intermedieren belül az NH-csoport nukleofil támadása az exociklusos, „*E*”-konfigurációval rendelkező, imminium-aktivált C=C kettőskötésen gyakorlatilag a vázrendszernek csak az *endo* oldala felől történik (34. ábra), mivel az ellentétes *exo* oldalról indított, az alternatív diasztereomerhez vezető támadást a nagy térigényű ferrocenilcsoport megakadályozza. Az utolsó lépésben a **126n** pirazolin enamin→imin típusú tautomerizációjával alakul a **123n** végtermék.



34. ábra

A **121**, **122a-n**, **123a,g,h,m,n** és **124a,m** vegyületek konstitúcióját és relatív konfigurációját 1D- és 2D NMR mérésekkel (COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC- és DNOE) határoztuk meg, a **123h** indazol szerkezete egykristály röntgendiffrakcióval is igazolást nyert.

Az elérhető irodalmi forrásokban nem találtunk egyértelmű információt a planáris- és konformációs kiralitással egyaránt jellemezhető **121** keton relatív konfigurációjáról. A két elvileg lehetséges diasztereomer között (**121** és **121'**: 35. ábra) DNOE kísérletek alapján lehetett dönteni, melyek segítségével kölcsönhatást mutattunk ki a nem szubsztituált Cp gyűrű és az axiális H3 proton között, mely egyértelműen igazolja a **121** szerkezetet. Hasonló kölcsönhatásokat találtunk a **122a-n** kalkonokkal végzett kísérletek során, melyek kizárják a **122'a-n** szerkezeteket (35. ábra). A H3 proton axiális helyzete egyértelműen kikövetkeztethető jelének multiplicitásából (a **121** keton esetén: qat, $^2J=12,3$ Hz, $^3J=12,3$ Hz és 4,5 Hz; a **122a-n** kalkonok esetén: dddd, $^2J=15,0\pm 0,2$ Hz, $^3J=11,7\pm 0,2$ Hz és $5,8\pm 0,1$ Hz, valamint $^4J=2,2\pm 0,1$ Hz). Ennek megfelelően a H8 olefin proton jelének az axiális H3 protonnal történő $^4J=2,2$ Hz-es csatolása figyelhető meg a **122a-n** kalkonok ^1H -NMR spektrumaiban.



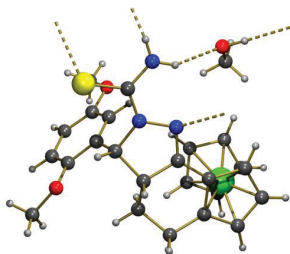
35. ábra

A **121/121'** és **122a/122'a** diasztereomer párokat B3LYP/6-31-G(d) módszerrel is modelleztük. Az optimalizált szerkezetekre számolt energetikai adatok összhangban vannak

az NMR mérések eredményeivel, miszerint a kísérletileg detektált **121** és **122a** (relatív konfiguráció: R_p^*, M^*) diasztereomerek némileg stabilabbak, mint az alternatív **121'** és **122'a** gyűrűinverzek (relatív konfiguráció: R_p^*, P^*) [$\Delta E(\mathbf{121}'-\mathbf{121})=1,83$ kcal/mol, $\Delta E(\mathbf{122'a}-\mathbf{122a})=2,01$ kcal/mol].

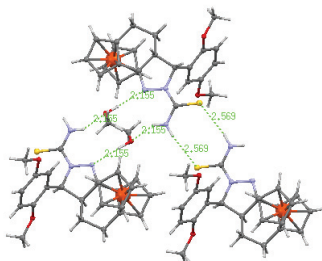
A **122** típusú kalkonokon belül a C=C kettőskötés „E” konfigurációját NOE mérésekkel igazoltuk, melyek kimutatták az ekvatoriális H3 proton és az adott arilcsoport térbeli közelségét.

Mind a **123**, mind a **124** típusú ferroceno[g]indazol diasztereomerben a H3/H3a protonpár *cis*z orientációját és a H3a/H5_{ax} protonpár 1,3-diaxiális helyzetét szintén NOE mérésekkel bizonyítottuk. Különböző térszerkezetüknek megfelelően a **123a,g,h,m,n** heterociklusokban az axiális H4 proton és a szubsztituátlan Cp gyűrű protonjai között, míg a **124a,m** diasztereomerekben az utóbb említett protonok és az endo-orientált H3a, valamint H4_{ax} protonok között mértünk NOE kölcsönhatásokat. A **123a,g,h,m,n** térszerkezetének további igazolásaként NOE kölcsönhatásokat mértünk a 3-arilcsoport- és a szubsztituátlan Cp gyűrű protonjai között. Ez a térbeli közelség tükröződik a Cp gyűrű protonjaitól származó szingulett jel eltolódásában is, mely 0,20–0,31 ppm értékkel alacsonyabb, mint a **124a,m** diasztereomerekre mért értékek. A **123a,g,h,m,n** ferrocenoindazolok azonos relatív konfigurációját igazolják az alapváz protonjaitól és szénatomjaitól származó jelek igen hasonló kémiai eltolódásai. A **123h** vegyület 1 ekvivalens metanollal alkotott komplexéről készült egykristály röntgendiffrakciós analízis az alapváz szerkezetét összhangban az NMR vizsgálatokkal szintén egyértelműen bizonyítja (36. ábra).



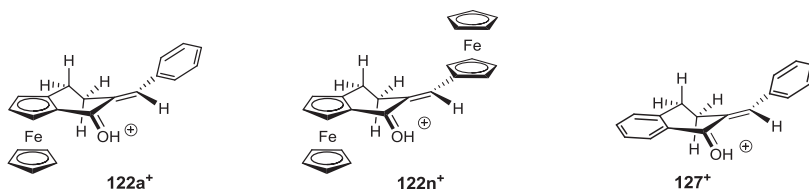
36. ábra: A **123h** vegyület 1 ekvivalens metanollal alkotott komplexének szerkezete szíárd fázisban

A metanol, az N1 pirazol-nitrogén és a tiokarbamoilcsoport kölcsönhatásainak köszönhetően a kristályszerkezetet kiterjedt hidrogénkötéses asszociáció jellemzi (37. ábra).



37. ábra

A gyűrűzárási reakciókban vizsgált kalkonok kísérletileg tapasztalt reaktivitását a **122a** és **122n** vegyületekből, valamint a referenciaként használt **127** tetralonszármazékból O-protonálódással képződő **122a⁺**, **122n⁺** és **127⁺** aktív intermedierek (38. ábra) összehasonlító DFT modellezésével próbáltuk értelmezni. Az irodalom szerint [63] a **127** kalkon savas közegben készségesen reagál tioszemikarbaziddal, ezért választottuk ezt a vegyületet referenciaként. A DFT számításokat az elmélet B3LYP/6-31 G(d) szintjén végeztük el.



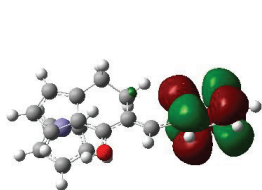
38. ábra: DFT modellezéshez kiválasztott aktív intermedierek

Az optimalizált szerkezetek HOMO és LUMO energiáiból egyszerű összefüggések alapján kaptuk DFT reaktivitás indexként [64] a globális elektrondonor/akceptor tulajdonságokkal szorosan összefüggő elektron kémiai potenciált [$\varepsilon = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$], és a

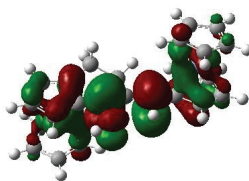
reakciók pálya- vagy töltéskontrollált jellegére utaló ún. kémiai keménységet [$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2$] (4. táblázat). A szubsztituensek elektronikus tulajdonságai alapján elvártakkal összhangban az irodalomban leírtak szerint reaktív **127⁺** protonált tetralonszármazék elektron kémiai potenciálja és LUMO energiaszintje jóval mélyebb, mint a fémorganikus **122a⁺** és **122n⁺** modelleké. A számolt adatokból arra is lehetne következtetni, hogy szintén a kémiai szemléletnek megfelelően, a fenilcsoportnak erősen elektrondonor ferrocenilcsoportra történő cseréje tovább csökkenti az aktivált intermedier elektrofil jellegét. Ez látszólag ellentétben áll azzal a fentebb már említett kísérleti tapasztalattal, miszerint a két ferrocén egységet tartalmazó **122n** kalcion ciklizációja jóval készségesebben játszódik le, mint a **122a** fenilszármazéké. Ez a látszólagos ellentmondás feloldható, ha a reakciókészség értelmezésénél figyelembe vesszük a nukleofil reagenssel való kölcsönhatásban elvileg leginkább érintett akceptor pályák (LUMO és LUMO+1) delokalizációját is (39. ábra). Szembetűnő, hogy a **122n⁺** és **127⁺** kationokban a várakozásoknak megfelelően a LUMO kiterjed a gyűrűzárásban érintett protonált enon részletre, míg a kísérletekben nehezen reagáló kalcionból az elsődlegesen feltehetően képződő **122a⁺** intermedierben a LUMO gyakorlatilag csak a fenilcsoportra koncentrálódik. Ebben a kationban a LUMO-hoz képest magasabb energiájú LUMO+1 az az akceptor pálya, amely kiterjed a ciklizáció lejátszódásáért felelős enon részletre, ami indokolhatja a **122a** kalcion kísérletileg tapasztalt csökkent reakciókészségét. Végül kihangsúlyozandó, hogy a modellezett kationok reakcióiban a töltéskontrollal szemben a molekulapályák kölcsönhatásának jelentőségét (pálya-kontroll) bizonyítják a kémiai keménységre (η) kapott viszonylag alacsony értékek is (4. táblázat).

4. Táblázat: A **122a**, **122n** és **127** kalkonokra, valamint a **122a⁺**, **122n⁺** és **127⁺** O-protonált származékra B3LYP/6-31 G(d) módszerrel számolt HOMO, LUMO és LUMO+1 energiák, továbbá az ezekből származtatott DFT reaktivitás indexek (elektron kémiai potenciál: ϵ , kémiai keménység: η).

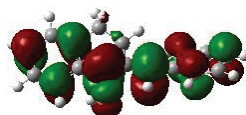
	ϵ_{HOMO} (eV)	ϵ_{LUMO} (eV)	$\epsilon_{\text{LUMO}+1}$ (eV)	μ (eV)	η (eV)
122a	-5,45	-1,72	-0,27	-3,58	1,86
122n	-5,28	-1,44	-0,05	-3,36	1,92
127	-6,18	-1,94	-0,52	-4,06	2,12
122a⁺	-9,03	-6,28	-3,97	-7,66	1,38
122n⁺	-8,46	-5,91	-3,54	-7,19	1,28
127⁺	-9,87	-6,80	-4,44	-8,34	1,53



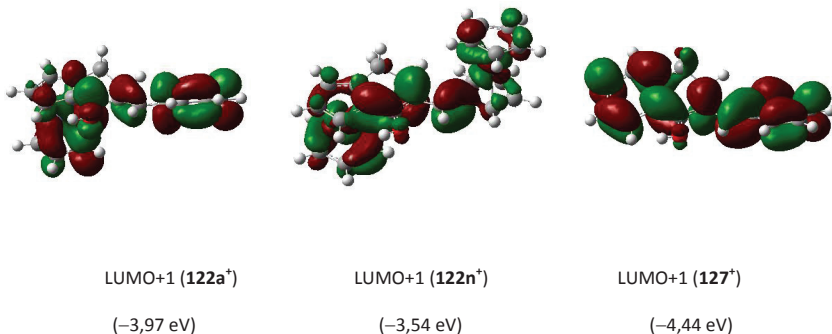
LUMO (**122a⁺**)
(-6,28 eV)



LUMO (**122n⁺**)
(-5,91 eV)



LUMO (**127⁺**)
(-6,80 eV)



39. ábra: A **122a⁺**, **122n⁺** és **127⁺** O-protonált kationok akceptor molekulapályáinak delokalizációja

3.3. Két ferrocén egységet tartalmazó, új királis szalénligandum és néhány átmenetifém-komplex előállítása, szerkezetvizsgálata és elméleti modellezése [65].

Doktori munkám harmadik célkitűzése egy új, két nagy térigényű ferrocenilcsoportot tartalmazó, C₂-szimmetriájú szalén ligandum és ebből származtatható néhány átmenetifém-komplex (40. ábra) előállítása, szerkezetvizsgálata, valamint modellezése volt [65]. A megcélzott molekulák bővítik az irodalmi áttekintésben ismertetett, eddig kizárólag Niemeyer és munkatársai által [56] előállított **112-114** típusú vegyületek alkotta ferrocén-tartalmú szalénkomplexek körét. Hatásukat jelenleg rákos sejtvonalakon vizsgálják *in vitro* körülmények között egy folyamatban levő együttműködés keretén belül. A későbbiekben katalitikus aktivitásuk tanulmányozására is sor kerül.

Mivel az elsődlegesen tervezett **130** ligandum szalicilaldehidből történő hagyományos előállításához szükséges 1,2-diferrocenil-1,2-diaminoetán nem volt ismert vegyület, egy alternatív lehetőségként a kereskedelemben kapható **128** 2,2'-[(1R,2R)-1,2-diaminoetán-1,2-diil]difénol 2 ekvivalens formilferrocénnel képzett diimin analóg esetekre már előzetesen leírt [66] diasztereoselektív diaza-Cope átrendeződésével próbálkoztunk (40. ábra).

A **130** ligandumból néhány átmenetifém sójával argon atmoszféra alatt oldószerként etanol vagy metanol használva komplexeket állítottam elő (40. ábra). Mivel a reakcióelegyek feldolgozása levegő kizárása nélkül (pl. oszlopkromatográfia) történt, diklórmétán oldószerben a **131c** vas(II)-komplex oxidálódott így közepes termeléssel (54%) a pentakoordinált **132c** vas(III)-kloro-komplexhez jutottam, melynek szerkezete egykristály röntgendiffrakcióval (ld. alább) nyert bizonyítást. A klorid ligandum nyilván az oldószer bomlásával képződő hidrogénkloridból származik.

A **131e** kobalt(II)-komplexet másfél ekvivalens jóddal diklórmétánban 0 °C-on oxidálva jó hozammal (71%) előállítottam a megfelelő stabil kobalt(III)-komplex kationnak a nem, vagy legalábbis gyengén koordinálódó trijodid anionnal képzett sóját (**132e**). Ilyen körülmények között a ferrocenilcsoportokat nem érintette az oxidáció.

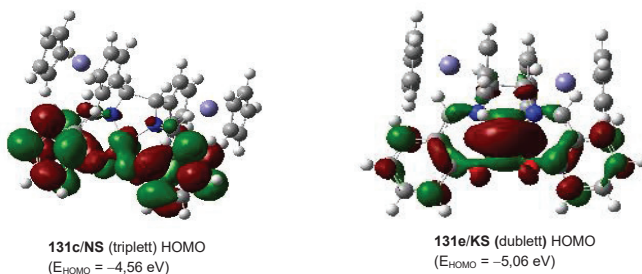
A reakciót szoba- vagy közepes hőmérsékleteken végezve jelentős mennyiségű kátrányos anyag képződését észleltem, noha kevésbé érzékeny ligandumokkal alkotott komplexeken belül analóg Co(II)→Co(III) átmeneteket már megvalósítottak szobahőmérsékleten is [67].

A **131c** vas(II)-komplex azon tulajdonsága, miszerint igen enyhe körülmények között is könnyen oxidálódik, jól értelmezhető a különböző elektronkonfigurációinak (kis spinszámú: KS és nagy spinszámú: NS) DFT analízisével. Az elmélet B3LYP/6-31 G(d) szintjén végzett modellezés eredményeképp a KS változat multiplicitására szingulett, az NS formáéra pedig triplett adódott. A számolt energetikai adatok szerint az NS konfigurációval jellemezhető szerkezet jóval stabilabb, mint a kis-spinszámú formáé [$\Delta E(\text{NS-KS}) = -27,72$ kcal/mol]. Ennek megfelelően az NS szerkezetben a fém-donoratom távolságok némileg rövidebbek, mint a KS forma optimalizált szerkezetére számolt távolságok, bár az értékek összevethetők [d(Fe—O)/d(Fe—N): NS állapot esetén 1,831 Å/1,863 Å; KS állapot esetén 1,878 Å/1,900 Å].

További számításokkal azt is kimutattuk, hogy a **131e** kobalt(II)-komplex dublett konfigurációjú KS formája stabilabb a szeptett konfigurációjú NS állapotnál [$\Delta E(\text{KS-NS}) = -8,68$ kcal/mol], és ennek megfelelően előbbiben a koordinációs kötések is határozottan rövidebbek, mint az utóbbi szerkezetben [d(Co—O)/d(Co—N): KS állapot esetén 1,842 Å/1,863 Å; NS állapot esetén 1,916 Å/2,020 Å]. Itt kell megjegyezni, hogy a kis-spinszámú **131e** kobalt(II)-komplexre számolt és a kísérleti mintán röntgendiffrakcióval mért fém-

ligandum távolságok [d(Co—O)/d(Co—N): 1,836(5) Å/1,855(4) Å;] elég jó egyezést mutatnak.

Az optimalizált **131c(NS)** és **131e(KS)** szerkezeteken elvégeztük a spinsűrűség eloszlását reprezentáló HOMO analízist. Ennek eredményei azt mutatják, hogy ez a pálya - az oxidációs kísérletekkel összhangban - a ferrocenilsoportokra alig terjed ki, és elsősorban a fém-szalén váz mentén delokalizálódik (41. ábra). A **131e(KS)** Co(II)-vegyülettel szemben a **131c(NS)** Fe(II)-komplex spontán oxidációval szemben mutatott fokozott érzékenységet jól tükrözik a megfelelő HOMO energiszintek. A könnyen oxidálódó vas(II)-komplex HOMO energiaszintje magasabb ($E_{\text{HOMO}} = -4,56$ eV), mint a levegőn állandónak bizonyult kobalt(II)-komplexé ($E_{\text{HOMO}} = -5,06$ eV)



41.ábra. A **131c** vas(II)-komplex és a **131e** kobalt(II)-komplex preferált spinállapotú formáira B3LYP/6-31 G(d) módszerrel számolt HOMO eloszlások és energiaszintek.

A **130** ligandum, a zárt elektronhéjú **131a,b**, és **132e** komplexek szerkezetének meghatározását ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiai módszerekkel végeztük, a párosítatlan elektronokat tartalmazó a **131d,e** és **132c** komplexek esetén erre elvileg sem volt lehetőség. E három vegyület pontos szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel sikerült teljesen egyértelműen bizonyítani (42. és 43. ábrák). A **130** ligandum deuterokloroformban felvett ^1H -NMR spektrumában 13,50 ppm-nél megjelenő, hidroxilsoporttól származó szingulett bizonyítja az iminocsoport nitrogénjével kialakult hidrogénhidas kelát szerkezetet. A szalén vázhoz kapcsolódó H8 proton vonala a ligandumban jellemző módon alacsonyabb eltolódású

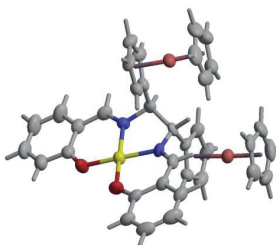
(4,13 ppm), mint a **131a,b** komplexekben (4,99 ppm, ill. 4.93 ppm), és különösen a **132e** só kationjában (5,78 ppm). Utóbbi kimagasló értéket DMSO- d_6 oldószerben mértük, mivel a **132e** só alig oldódik deuterokloroformban. Valószínű, hogy a fémcentrumhoz két oldószer molekula koordinálódik, melyek az így okatéderessé váló, 18-elektronos Co(III)-komplexben árnyékoltságot csökkentő anizotróp hatásuk révén növelik a hozzájuk térben közel elhelyezkedő H8 proton eltolódását. Mivel a Pd(II)- és Pt(II)-komplexek (**131a,b**) spektrumait szintén a jól koordinálódó DMSO- d_6 oldószerben regisztráltuk, a lényegesen alacsonyabb és igen hasonló H8-eltolódások még ekkor is a fémcentrumok síknégyszetes koordinációjára utalnak. A síknégyszetes szerkezet jellemzi a diamágneses **131a,b** palládium(II)- és platina(II)-komplexek mellett a paramágneses réz(II)- kobalt(II)-komplexeket (**131d,e**) is, amit utóbbiak röntgendiffrakciós analízise mellett az is bizonyít, hogy IR spektrumaik – az ujjlenyomat tartományokat is beleértve – igen hasonlóak. A **131a,b,d,e** komplexek nagyon hasonló IR frekvenciái (ld. kísérleti rész) arra is utalhatnak, hogy a négy vegyületben a szalén váz szerkezete abban is hasonló, hogy rajta a terjedelmes ferrocenilcsoportok egymástól maximális távolságra, diaxiális pozíciókban foglalnak helyet. Ez a szerkezeti jellegzetesség a **131b,d** réz- és kobaltszármazékok esetén egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel nyert igazolást (42. ábra), de az IR adatok alapján a **131a** és **131b** palládium- és platinaszármazékokra is vélhetően igaznak tekinthető.

Mivel felmerült annak lehetősége, hogy a **131e** só kationjának két koordinált formájában a dimetil-szulfoxid oxigénen, illetve kénen keresztül kapcsolódhat a Co(III)-centrumhoz, mindkettő izomert B3LYP/6-31G(d) módszerrel modelleztük. A szerkezetek optimalizálása után végzett energetikai számítások azt bizonyították, hogy az oxigénnel kapcsolódó dimetil-szulfoxid molekulákat tartalmazó izomer sokkal stabilabb, mint az alternatív forma ($\Delta E=34,98$ kcal/mol). A két dimetil-szulfoxidot tartalmazó komplex kation kialakulása mellett szól az a tény is, miszerint az irodalomban leírtak már egy olyan Co(III)-szalén komplexet is, melyben röntgendiffrakciós vizsgálatok szerint a két ellentétes oldalon levő koordinációs helyet oxigénen keresztül kapcsolódó dimetil-formamid molekulák foglalják el [68].

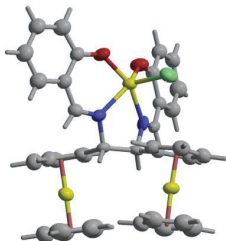
A **131a,b** és **132e** diamágneses komplexekben az iminocsoport nitrogénjének koordinációját és annak erősségét a kétdimenziós HMBC mérésekkel kapott ^{15}N eltolódásokkal jellemeztük. A koordináció következtében ezek az értékek a komplexek esetében jóval kisebbek voltak (**131a**: 213 ppm; **131b**: 184; **132e**: 205 ppm), mint a **130**

ligandumra mért eltolódás (299 ppm). Az adatok szerint a **131b** platinaszármazékon belül erősebb a nitrogén→fém koordináció, mint a **131a** palládiumszármazékon belül. Ez a tendencia kisebb mértékben a C=N vegyérték-rezgések IR-frekvenciájában is tükröződik (**131a**: 1619 cm⁻¹; **131b**: 1604 cm⁻¹).

Mivel a **131d** és **131e** komplexek röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete fő jellegzetességeiket tekintve igen hasonlóak, a 42. ábrán csak az előbbit tüntettem fel. A pentakoordinált fémcentrumot tartalmazó **132c** vas(III)-kloro-komplexnek szintén egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel megállapított szerkezete a 43. ábrán található. Utóbbi diklórmetánnal együtt kristályosodott ki az oldatból.



42. ábra. A síknégyzetes koordináltságú fémcentrumot tartalmazó **131d** Cu(II)-komplex egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete szilárd fázisban. (A hidrogénatomok nincsenek feltüntetve.) Gyakorlatilag azonos konformáció jellemzi az itt nem feltüntetett izostrukturális **131e** Co(II)-kompleket is.



43. ábra. Az ötszörösen koordinált fémcentrumot tartalmazó **132c** Fe(III)-kloro-komplex egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete szilárd fázisban. (A hidrogénatomok nincsenek feltüntetve.)

3.4. Biológiai vizsgálatokból származó előzetes eredmények

Az általam szintetizált molekulák különböző típusainak számos képviselőjét egy jelenleg is folyamatban levő együttműködésen belül *in vitro* körülmények között vizsgálják néhány humán rákos sejtvonalon. *In vitro* biológiai hatástani elővizsgálatok megállapították, hogy valamennyi vizsgált vegyület HepG2 májsejt vonalon nem citotoxikus, mely önmagában is biztató eredménynek számít. A citosztatikus tulajdonságuk vizsgálata folyamatban van. Az előzetes mérések alapján ezen a téren is igen biztató eredmények várhatók.

4. Kísérletek leírása

A szintetikus munka során használt vegyszereket az Aldrich vagy Fluka cégtől szereztük be, és további tisztítás nélkül kerültek felhasználásra. A szintéziseket inert atmoszféra alatt (Ar) hajtottam végre. A reakciók előrehaladását és az izolált anyagok tisztaságát vékonyréteg kromatográfiával (VRK) követtem nyomon, illetve ellenőriztem. A VRK-vizsgálatokat 5 cm-es Merck (TLC aluminium sheets Silica gel 60 F₂₅₄) lemezekon végeztem. Az előállított vegyületeket oszlopkromatográfiával, majd ezt követően oldószeres átkristályosítással tisztítottam. Az oszlopkromatográfiához szilikagélt (Silica gel, Merck grade 9385, 230-400 mesh) használtam, és túl lassú elúció esetén túlnyomást is alkalmaztam.

Az új vegyületek olvadáspontját Boetius mikroszkópos olvadáspontmérő készülékkel határoztam meg, az adatokat nem korrigáltam.

Az IR felvételek Bruker IFS-55 FT-spektrométerrel készültek. Az optikai forgatóképességet egy Zeiss Polamat A típusú készülékkel mértem.

Az NMR spektrumok CDCl₃ vagy DMSO-d₆ oldatban, 5 mm-es mintacsőben, szobahőmérsékleten, Bruker DRX-500 típusú PFT spektrométerrel készültek, 500 MHz (¹H), 125 MHz (¹³C) és 50 MHz (¹⁵N) frekvenciákon. A NOE mérésekhez NOEMULT.AU standard Bruker mikroprogramot használtunk, a DEPT felvételek standard módon készültek, csak 135°-os szelektáló pulzust alkalmazva a CH/CH₃ és CH₂ jelek pozitív és negatív fázisúvonalainak a szétválasztására. A 2D-HMQC és 2D HMBC felvételekhez az INV4GSSW, illetve INV4GSLRND SW Bruker pulzusprogramokat használtuk.

A röntgendiffrakciós mérések R-AXIS RAPID diffraktométerrel (grafit monokromátor; Mo-K α sugárzás, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) 294(2) K-on készültek.

A DFT számításokat Gaussian 03 programcsomag segítségével végeztük [69].

4.1. A formilferrocén Biginelli- és egyéb típusú reakciói az A módszer szerint.

A formilferrocén (0,642 g, 3 mmol), a megfelelő 1,3-dikarbonil vegyület (3 mmol), tiokarbamid (0,274 g, 3.6 mmol) és H₃BO₃ (0,037 g, 0.6 mmol) 10 mL jégecettel készült oldatát Ar atmoszféra alatt 100 °C-on kevertetjük 1 órán keresztül. Hűtés után a

reakcióelegyet 100 mL vízre öntjük, a kivált szilárd anyagot szűrjük, és hideg vízzel alaposan átmoszuk. A nyersterméket eluensként DKM / MeOH (100:1) elegyet használva oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Az eluált oldatot bepárolva sárgás porként kapjuk a terméket, melyet hideg etanollal való eldörzsölés után szűrünk és szárítunk. A hozamok a 29. ábrán belüli táblázatban, a spektrális adatok az 1-3. táblázatokban vannak feltüntetve.

4.1.1. 5-Acetil-3,4-dihidro-4-ferrocenil-6-metilpirimidin-2(1H)-ion (116a)

Op.: 244-245 °C; Számolt anal.: $C_{17}H_{18}FeN_2OS$ (354.25) C 57.64, H 5.12, N 7.91, S 9.05%; Mért: C 57.77, H 5.11, N 7.86, S 9.12%.

4.1.2. Metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-ferrocenil-6-metil-2-tioxopirimidin-5-karboxilát (116b)

Op.: 234-235 °C; Számolt anal.: $C_{17}H_{18}FeN_2O_2S$ (370.25) C 55.15, H 4.90, N 7.57, S 8.66%; Mért: C 55.23, H 4.79, N 7.48, S 8.74%.

4.1.3. Etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-ferrocenil-6-metil-2-tioxopirimidin-5-karboxilát (116c)

Op.: 230-231 °C; Számolt anal.: $C_{18}H_{20}FeN_2O_2S$ (384.27) C 56.26, H 5.25, N 7.29, S 8.34%; Mért: C 56.32, H 5.20, N 7.21, S 8.42%.

4.1.4. Terc-Butil 1,2,3,4-tetrahidro-4-ferrocenil-6-metil-2-tioxopirimidin-5-karboxilát (116d)

Op.: 239-240 °C; Számolt anal.: $C_{20}H_{24}FeN_2O_2S$ (412.33) C 58.26, H 5.87, N 6.79, S 7.78%; Mért: C 58.37, H 5.79, N 6.79, S 7.73%.

4.1.5. N,N-Dietil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-4-ferrocenil-2-tioxopirimidin-5-karboxamid (116e)

Op.: 232-233 °C; Számolt anal.: $C_{20}H_{25}FeN_3OS$ (411.34) C 58.40, H 6.13, N 10.22, S 7.80%; Mért: C 58.50, H 5.15, N 10.30, S 7.91%.

4.1.6. 5-Benzoil-3,4-dihidro-4-ferrocenil-6-metilpirimidin-2(1H)-ion (116f)

Mp 251-252 °C; Számolt anal.: $C_{22}H_{20}FeN_2OS$ (416.32) C 63.47, H 4.84, N 6.73, S 7.70%; Mért: C 63.55, H 4.76, N 6.67, S 7.74%.

4.1.7. Etil 1,2,3,4-tetrahidro-4-ferrocenil-6-fenil-2-tioxopirimidin-5-karboxilát (116g)

Op.: 224-225 °C; Számolt anal.: C₂₃H₂₂FeN₂O₂S (446.34) C 61.89, H 4.97, N 6.28, S 7.18%; Mért: C 61.95, H 4.90, N 6.21, S 7.15%.

4.1.8. Metil 6-[(metoxikarbonil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-ferrocenil-2-tioxopirimidin-5-karboxilát (116h)

Op.: 194-195 °C; Számolt anal.: C₁₉H₂₀FeN₂O₄S (428.28) C 53.28, H 4.71, N 6.54, S 7.49%; Mért: C 53.32, H 4.66, N 6.50, S 7.40%.

4.1.9. Etil 6-[(etoxikarbonil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-ferrocenil-2-tioxopirimidin-5-karboxilát (116i)

Op.: 161-162 °C; Számolt anal.: C₂₁H₂₄FeN₂O₄S (456.34) C 55.27, H 5.30, N 6.14, S 7.03%; Mért: C 55.33, H 5.21, N 6.11, S 7.11%.

4.1.10. 1,2,3,4,7,8-Hexahidro-4-ferrocenil-2-tioxokinazolin-5(6H)-on (118a)

Op.: 260-261 °C; Számolt anal.: C₁₈H₁₈FeN₂OS (366.26) C 59.03, H 4.95, N 7.65, S 8.75%; Mért: C 59.10, H 4.88, N 7.62, S 8.68%.

4.1.11. (3aR,9S*,9aR*)-6,7,9,9a-Tetrahidro-9-ferrocenilciclopenta[b]kromén-8(1H,3aH,5H)-on (119a)*

Op.: 169-170 °C; Számolt anal.: C₂₂H₂₂FeO₂ (374.25) C 70.60, H 5.93%; Mért: C 70.64, H 5.90%.

4.1.12. (3aR,9S*,9aR*)-6,7,9,9a-Tetrahidro-6,6-dimetil-9-ferrocenilciclopenta[b]kromén-8(1H,3aH,5H)-on (119b)*

Op.: 189-190 °C; Számolt anal.: C₂₄H₂₆FeO₂ (402.31) C 71.65, H 6.51%; Mért: C 71.70, H 6.47%.

4.1.13. 3,4,6,7-Tetrahidro-9-ferrocenil-2H-xantén-1,8(5H,9H)-dion (120a)

Op.: 217-219 °C; Számolt anal.: $C_{23}H_{22}FeO_3$ (402.26) C 68.67, H 5.51%; Mért: C 68.73, H 5.49%.

4.2. A formilferrocén Biginelli- és egyéb típusú reakciói a B módszer szerint.

A formilferrocén (0,642 g, 3 mmol), a megfelelő 1,3-dikarbonil vegyület (3 mmol), tiokarbamid (0,274 g, 3.6 mmol) és itterbium-triflát (0.093 g, 0.15 mmol) 10 mL acetonitrillel készült oldatát Ar atmoszféra alatt 6 órán keresztül forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet 100 mL vízre öntjük, a kivált szilárd anyagot szűrjük, és hideg vízzel alaposan átmossuk. A nyerstermék eluensként DKM / MeOH (100:1) elegyet használva oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Az eluált oldatot bepárolva sárgás porként kapjuk a terméket, melyet hideg etanollal való eldörzsölés után szűrünk és szárítunk. A termékek analitikai- és spektrális adatai a kísérleti hibákon belül megegyeznek az A módszerrel előállított mintákra mért értékekkel.

4.3. A formilferrocén reakciója ciklohexán-1,3-dionnal és ciklopentadiénnel a C módszer szerint.

A formilferrocén (0,642 g, 3 mmol), ciklohexán-1,3-dion (0,36 g, 3 mmol), és H_3BO_3 (0,037 g, 0,6 mmol) 10 mL jégecettel készült oldatát Ar atmoszféra alatt 100 °C-on kevertetjük 1 órán keresztül, majd hozzáadunk ciklopentadiént (0,396 g, 6 mmol). A reakcióelegyet további 7 órán keresztül melegítjük 100 °C-on, majd a feldolgozás az A- és B-módszereknél leírtak szerint történik. Ekkor a **119a** vegyület izolálható. Hozam: 1,230 g (70%).

4.4. A 122a-n kalkonok előállítása

A **121** ferrocenociklohexenon (0,762 g, 3 mmol) 4% kálium-hidroxidot tartalmazó etanolos oldatához (15 mL) a megfelelő aldehidet (3 mmol) lassan adagoljuk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd az oldószert vákuumdesztillációval eltávolítjuk. A maradékot diklórmétánnal extraháljuk, az extraktot átszűrjük szilikagélén, és bepároljuk. A vörös nyerstermék oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként diklórmétánt használunk. A kromatográfiával nyert mintákat ciklohexán/etanol (50:1) eleggyel kristályosítjuk.

4.4.1. (E)-2-benzilidén-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122a)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.421 g (41 %). Op.: 156-157 °C; IR (cm⁻¹): 1656, 1607, 1433, 1407, 1278, 1172, 1071, 621, 488; ¹H NMR (CDCl₃): 7.78 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H8); 7.46 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H, H2',6'); 7.42 (t, *J*=7.9 Hz, 2H, H3',5'); 7.43 (t, *J*=7.9 Hz, 1H, H4'); 4.95 (br s, 1H, H7); 4.59 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H6); 4.53 (br s, 1H, H5); 4.27 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.34 (ddd, *J*=15.0, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H_{eq}); 3.13 (dddd, *J*=15.0, 11.7, 5.8 and 2.2 Hz, 1H, H_{ax}); 2.68 (ddd, *J*=14.8, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H_{eq}); 2.48 (ddd, *J*=14.8, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.9 (C1); 136.8 (C2); 136.5 (C1'); 135.1 (C8); 130.2 (C2',6'); 128.8 (C3',5'); 128.6 (C4'); 92.8 (C4a); 77.2 (C7a); 71.6 (C6); 70.8 (C5); 70.7 (η⁵-C₅H₅); 66.0 (C7); 27.8 (C3); 23.4 (C4): Számolt anal.: C₂₁H₁₈FeO (342.21): C: 73.70; H: 5.30; Mért: C: 73.53; H: 5.38%.

4.4.2. (E)-2-(naftalin-1-ilmetilén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122b)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.600 g (51 %). Op.: 161-162 °C; IR (cm⁻¹): 1655, 1606, 1445, 1443, 1282, 1170, 1078, 754, 462; ¹H NMR (CDCl₃): 8.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H8); 8.03 (dd, *J*=7.9 and 2.5 Hz, 1H, H8'); 7.92 (dd, *J*=7.9 and 2.5 Hz, 1H, H5'); 7.88 (brd, *J*=8.0 Hz, 1H, H4'); 7.57-7.53 (m, 3H, H3',6',7'); 7.47 (brd, *J*=8.0 Hz, 1H, H2'); 5.01 (br s, 1H, H7); 4.62 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H6); 4.55 (br s, 1H, H5); 4.30 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.13 (ddd, *J*=15.0, 5.8 and 2.2 Hz, 1H, H_{eq}); 3.04 (dddd, *J*=15.0, 11.7, 5.8 and 2.2 Hz, 1H, H_{ax}); 2.64 (ddd, *J*=14.8, 5.8 and 2.5 Hz, 1H, H_{eq}); 2.45 (ddd, *J*=14.8, 11.7 and 5.8 Hz, 1H, H_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.8 (C1); 138.5 (C2); 134.1 (C1'); 133.9 (C4a'); 133.3 (C8); 132.4 (C8a'); 128.9 (két összeolvadt vonal, C4',5'); 127.1 (C2'); 126.8 (C7'); 126.6 (C6'); 125.5 (C3'); 92.9 (C4a); 77.3 (C7a); 71.8 (C6); 71.0 (C5); 70.8 (η⁵-C₅H₅); 66.1 (C7); 28.3 (C3); 23.7 (C4): Számolt anal.: C₂₅H₂₀FeO (392.27): C: 76.55; H: 5.14; Mért: C: 76.43; H: 5.26%.

4.4.3. (E)-2-(naftalin-2-ilmetilén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122c)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.612 g (52 %). Op.: 133-134 °C; IR (cm⁻¹): 1650, 1588, 1450, 1428, 1280, 1168, 1101, 746, 483; ¹H NMR (CDCl₃): 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H8); 7.94 (br s, 1H, H1'); 7.92-7.86 (m, 3H, H4',6',7'); 7.58 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H, H3'); 7.55-7.53 (m, 2H, H5',8'); 4.99 (br s, 1H, H7); 4.61 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H6); 4.56 (br s, 1H, H5); 4.30 (s,

5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.45 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.22 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.72 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.51 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl₃): 194.7 (C1); 136.7 (C2); 135.2 (C8); 134.3 (C2'); 133.6 (C8a'); 133.3 (C4a'); 129.7 (C1'); 128.7 (C4'); 128.4 (C7'); 128.1 (C6'); 126.8 (C5'); 127.0 (C8'); 92.7 (C4a); 77.2 (C7a); 71.6 (C6); 70.9 (C5); 70.7 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 66.0 (C7); 28.0 (C3); 23.4 (C4): Számolt anal.: C₂₅H₂₀FeO (392.27): C: 76.55; H: 5.14; Mért: C: 76.64; H: 5.22%.

4.4.4. (E)-2-(4-metoxibenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122d)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.536 g (48 %). Op.: 160-161 °C; IR (cm⁻¹): 1649, 1587, 1508, 1475, 1440, 1247, 1206, 1174, 1026, 715, 703, 493; ^1H NMR (CDCl₃): 7.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H8); 7.44 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H, H2',6'); 6.97 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H, H3',5'); 4.94 (br s, 1H, H7); 4.57 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.52 (br s, 1H, H5); 4.26 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.87 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3.36 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.13 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.69 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.48 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl₃): 194.6 (C1); 160.0 (C4'); 135.0 (C8); 134.6 (C2); 132.1 (C2',6'); 129.2 (C1'); 114.3 (C3',5'); 92.6 (C4a); 77.3 (C7a); 71.4 (C6); 70.71 (C5); 70.71 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 66.0 (C7); 55.7 (4'-OCH₃); 27.8 (C3); 23.3 (C4): Számolt anal.: C₂₂H₂₀FeO₂ (372.24): C: 70.99; H: 5.42; Mért: C: 70.89; H: 5.50%.

4.4.5. (E)-2-(3-metoxibenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122e)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.525 g (47 %). Op.: 134-135 °C; IR (cm⁻¹): 1649, 1590, 1489, 1474, 1443, 1257, 1239, 1192, 1023, 813, 703, 495; ^1H NMR (CDCl₃): 7.73 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, H8); 7.37 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H5'); 7.05 (dd, $J=8.1$ és 2.3 Hz, 1H, H6'); 6.99 (t, $J=2.3$ Hz, 1H, H2'); 6.92 (dd, $J=8.1$ és 2.3 Hz, 1H, H6'); 4.95 (br s, 1H, H7); 4.59 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.54 (br s, 1H, H5); 4.26 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.87 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3.34 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.11 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.68 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.48 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl₃): 194.6 (C1); 159.9 (C3'); 138.1 (C1'); 136.7 (C2); 134.9 (C8); 129.8 (C5'); 122.6 (C6'); 115.8 (C2'); 114.0 (C4'); 92.8 (C4a); 77.2 (C7a); 71.6 (C6); 70.9 (C5); 70.7 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$);

C_5H_5); 66.0 (C7); 55.7 ($4'\text{-OCH}_3$); 27.9 (C3); 23.4 (C4): Számolt anal.: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FeO}_2$ (372.24): C: 70.99; H: 5.42; Mért: C: 71.04; H: 5.47%.

4.4.6. (E)-2-(3,4-dimetoxibenzilidén)- 3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122f)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.688 g (57 %). Op.: 132-133 °C; IR (cm^{-1}): 1659, 1592, 1511, 1462, 1444, 1255, 1242, 1190, 1162, 1034, 761, 702, 493; ^1H NMR (CDCl_3): 7.71 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H8); 7.08 (dd, $J=8.1$ és 2.0 Hz, 1H, H6'); 6.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, H2'); 6.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H5'); 4.92 (br s, 1H, H7); 4.56 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.52 (br s, 1H, H5); 4.24 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.93 (s, 6H, $3'\text{-OCH}_3$ és $4'\text{-OCH}_3$); 3.37 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.12 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.1 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.67 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.49 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl_3): 194.5 (C1); 149.7 (C4'); 149.2 (C3'); 135.1 (C8); 134.9 (C2); 129.5 (C1'); 123.5 (C2'); 113.8 (C6'); 111.4 (C4'); 92.6 (C4a); 77.2 (C7a); 71.5 (C6); 70.7 (két összeolvadt vonal, C5 és $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 65.9 (C7); 56.4 ($4'\text{-OCH}_3$); 56.2 ($3'\text{-OCH}_3$); 27.8 (C3); 23.3 (C4): Számolt anal.: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FeO}_3$ (402.26): C: 68.67; H: 5.51; Mért: C: 68.81; H: 5.43%.

4.4.7. (E)-2-(3,4,5- trimetoxibenzilidén)- 3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122g)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.804 g (62 %). Op.: 66-68 °C; IR (cm^{-1}): 1652, 1576, 1502, 1447, 1412, 1328, 1276, 1235, 1144, 1121, 1001, 857, 700, 493; ^1H NMR (CDCl_3): 7.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, H8); 6.67 (s, 2H, H2',6'); 4.91 (br s, 1H, H7); 4.51 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.56 (br s, 1H, H5); 4.24 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.90 (s, 9H, $3'\text{-OCH}_3$, $4'\text{-OCH}_3$, és $5'\text{-OCH}_3$); 3.37 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.09 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.67 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.48 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ^{13}C NMR (CDCl_3): 194.5 (C1); 153.9 (C3'5'); 138.9 (C4'); 135.9 (C8); 135.2 (C2); 132.2 (C1'); 107.8 (C2'6'); 92.5 (C4a); 77.1 (C7a); 71.6 (C6); 70.9 (C5); 70.7 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 66.0 (C7); 61.3 ($4'\text{-OCH}_3$); 56.7 ($3'\text{-OCH}_3$ és $5'\text{-OCH}_3$); 27.8 (C3); 23.4 (C4): Számolt anal.: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FeO}_4$ (432.29): C: 66.68; H: 5.60; Mért: C: 66.61; H: 5.55%.

4.4.8. (E)-2-(2,5-dimetoxibenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122h)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.736 g (61 %). Op.: 92-94 °C; IR (cm⁻¹): 1654, 1594, 1489, 1463, 1437, 1277, 1214, 1191, 1176, 1022, 804, 711, 493; ¹H NMR (CDCl₃): 7.80 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H₈); 6.90 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H_{6'}); 6.85-6.83 (m, 2H, H_{2',4'}); 4.93 (br s, 1H, H₇); 4.55 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H₆); 4.50 (br s, 1H, H₅); 4.24 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.81 (s, 6H, 2'-OCH₃ és 5'-OCH₃); 3.18 (ddd, *J*=15.0, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H_{4eq}); 3.06 (dddd, *J*=15.0, 11.7, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H_{3ax}); 2.64 (ddd, *J*=14.8, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H_{4eq}); 2.45 (ddd, *J*=14.8, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H_{4ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.7 (C₁); 153.4 (C_{5'}); 152.9 (C_{2'}); 137.0 (C₂); 130.9 (C₈); 126.5 (C_{1'}); 117.1 (C_{6'}); 114.8 (C_{4'}); 112.1 (C_{3'}); 92.8 (C_{4a}); 77.3 (C_{7a}); 71.6 (C₆); 70.8 (C₅); 70.7 (η⁵-C₅H₅); 65.9 (C₇); 56.3 (2'-OCH₃); 56.5 (5'-OCH₃); 28.1 (C₃); 23.5 (C₄): Számolt anal.: C₂₃H₂₂FeO₃ (402.26): C: 68.67; H: 5.51; Mért: C: 68.74; H: 5.57%.

4.4.9. (E)-2-(2,4-dimetoxibenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122i)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.724 g (60 %). Op.: 193-194 °C; IR (cm⁻¹): 1648, 1590, 1573, 1467, 1438, 1277, 1204, 1184, 1102, 1023, 811, 497; ¹H NMR (CDCl₃): 7.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H₈); 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{6'}); 6.55 (dd, *J*=8.4 és 2.4 Hz, 1H, H_{5'}); 6.51 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, H_{3'}); 4.94 (br s, 1H, H₇); 4.54 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H₆); 4.50 (br s, 1H, H₅); 4.26 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.88 (s, 3H, 2'-OCH₃); 3.86 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3.22 (ddd, *J*=15.0, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H_{4eq}); 3.10 (dddd, *J*=15.0, 11.7, 5.8 és 2.0 Hz, 1H, H_{3ax}); 2.65 (ddd, *J*=14.8, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H_{4eq}); 2.47 (ddd, *J*=14.8, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H_{4ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.9 (C₁); 161.8 (C_{4'}); 160.0 (C_{2'}); 135.0 (C₂); 131.5 (C_{6'}); 131.0 (C₈); 129.5 (C_{1'}); 118.7 (C_{1'}); 104.6 (C_{5'}); 98.8 (C_{3'}); 92.7 (C_{4a}); 77.5 (C_{7a}); 71.3 (C₆); 70.6 (két összeolvadt vonal, C₅ és η⁵-C₅H₅); 66.0 (C₇); 55.91 és 55.83 (4'-OCH₃ és 3'-OCH₃; felcserélhető hozzárendelések); 28.2 (C₃); 23.5 (C₄): Számolt anal.: C₂₃H₂₂FeO₃ (402.26): C: 68.67; H: 5.51; Mért: C: 68.59; H: 5.48%.

4.4.10. (E)-2-(2-fluorobenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122j)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.400 g (37 %). Op.: 123-124 °C; IR (cm⁻¹): 1658, 1611, 1599, 1470, 1447, 1434, 1331, 1308, 1277, 1225, 1143, 1031, 1002, 832, 810, 760, 492; ¹H NMR (CDCl₃): 7.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H₈); 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H_{6'}); 7.34 (m, 1H, H_{4'}); 7.20 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H_{5'}); 7.13 (dd, *J*=10.1 és 8.4 Hz, 1H, H_{3'}); 4.95 (br s, 1H, H₇);

4.60 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.55 (br s, 1H, H5); 4.26 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.12 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.04 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.0 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.68 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.48 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.2 (C1); 160.8 (d, $J=251.1$ Hz, C2'); 138.8 (C2); 131.3 (d, $J=7.5$ Hz, C6'); 130.4 (d, $J=2.1$ Hz, C4'); 127.8 (d, $J=2.2$ Hz, C8); 124.7 (d, $J=14.9$ Hz, C1'); 124.2 (d, $J=4.2$ Hz, C5'); 116.2 (d, $J=22.0$ Hz, C3'); 92.9 (C4a); 77.1 (C7a); 71.8 (C6); 71.0 (C5); 70.8 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 66.0 (C7); 28.2 (C3); 23.4 (C4): Számolt anal.: C₂₁H₁₇FFeO (360.20): C: 70.02; H: 4.76; Mért: C: 69.97; H: 4.81%.

4.4.11. (E)-2-(4- fluorobenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122k)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.422 g (39 %). Op.: 146-147 °C; IR (cm⁻¹): 1656, 1609, 1504, 1434, 1407, 1356, 1302, 1279, 1218, 1144, 1024, 1009, 839, 816, 769, 490; ¹H NMR (CDCl₃): 7.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, H8); 7.42 (br dd, $J=8.5$ és 5.6 Hz, 2H, H2',6'); 7.11 (t, $J=8.5$ Hz, 2H, H3',5'); 4.93 (br s, 1H, H7); 4.58 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.53 (br s, 1H, H5); 4.25 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.27 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.10 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.0 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.67 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.46 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.4 (C1); 162.8 (d, $J=248.6$ Hz, C4'); 136.3 (C2); 133.9 (C8); 132.8 (d, $J=3.3$ Hz, C1'); 132.1 (d, $J=8.2$ Hz, C2',6'); 115.9 (d, $J=21.9$ Hz, C3',5'); 92.6 (C4a); 77.1 (C7a); 71.7 (C6); 70.9 (C5); 70.7 ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 66.0 (C7); 27.7 (C3); 23.3 (C4): Számolt anal.: C₂₁H₁₇FFeO (360.20): C: 70.02; H: 4.76; Mért: C: 70.11; H: 4.85%.

4.4.12. (E)-2-(4- klorobenzilidén)-3,4-dihidroferroceno[a]ciklohexán-1(2H)-on (122l)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.422 g (40 %). Op.: 138-140 °C; IR (cm⁻¹): 1650, 1591, 1487, 1429, 1400, 1359, 1327, 1281, 1191, 1143, 1021, 1009, 838, 816, 794, 491; ¹H NMR (CDCl₃): 7.68 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H8); 7.39 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H, H2',6'); 7.36 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H, H3',5'); 4.93 (br s, 1H, H7); 4.58 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H6); 4.53 (br s, 1H, H5); 4.24 (s, 5H, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$); 3.25 (ddd, $J=15.0$, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.08 (dddd, $J=15.0$, 11.7, 5.8 és 2.1 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.67 (ddd, $J=14.8$, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.45 (ddd, $J=14.8$, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.3 (C1); 137.0 (C2); 135.2 (C4'); 134.4 (C1'); 133.7 (C8); 131.5 (C2',6'); 129.1 (C3',5'); 92.6 (C4a); 77.1 (C7a); 71.7 (C6); 71.0 (C5); 70.7

(η^5 -C₅H₅); 66.0 (C7); 27.8 (C3); 23.3 (C4): Számolt anal.: C₂₁H₁₇ClFeO (376.66): C: 66.96; H: 4.55; Cl: 9.41; Mért: C: 67.05; H: 4.52; Cl: 9.38%.

4.4.13. (*E*)-2-((10-metil-10H-fenotiazin-3-il)metilén)-3,4-dihidroferroceno[*a*]ciklohexán-1(2H)-on (**122m**)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.387 g (27 %). Op.: 104-107 °C; IR (cm⁻¹): 1651, 1571, 1461, 1402, 1329, 1280, 1256, 1140, 1184, 1002, 812, 746, 494; ¹H NMR (CDCl₃): 7.66 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H8); 7.30 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H, H2'); 7.28 (br s, 1H, H4'); 7.21 (ddd, *J*=8.2, 7.4 és 1.3 Hz, 1H, H8'); 7.17 (dd, *J*=7.4 és 1.3 Hz, 1H, H6'); 6.98 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, H7'); 6.86 (two overlapping d's, *J*=8.2 Hz, 2H, H1' és H9'); 4.94 (br s, 1H, H7); 4.58 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H6); 4.52 (br s, 1H, H5); 4.27 (s, 5H, η^5 -C₅H₅); 3.43 (s, 3H, NCH₃); 3.34 (ddd, *J*=15.0, 5.2 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 3.12 (dddd, *J*=15.0, 11.7, 5.8 és 2.2 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.68 (ddd, *J*=14.8, 5.8 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.47 (ddd, *J*=14.8, 11.7 és 5.8 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 194.6 (C1); 146.2 (C10a'); 145.6 (C9a'); 135.1 (C2); 134.2 (C8); 131.0 (C3'); 130.4 (C2'); 128.6 (C4'); 128.0 (C8'); 127.7 (C6'); 123.7 (C4a'); 123.27 (C5a'); 123.23 (C7'); 114.7 (C1'); 114.3 (C9'); 92.6 (C4a); 77.1 (C7a); 71.5 (C6); 70.8 (C5); 70.7 (η^5 -C₅H₅); 66.0 (C7); 27.9 (C3); 23.3 (C4): Számolt anal.: C₂₈H₂₃FeNOS (477.40): C: 70.44; H: 4.86; N: 2.93; S: 6.72; Mért: C: 70.35; H: 4.90; N: 2.83; S: 6.75%.

4.4.14. (*E*)-2-ferrocenylmetilén-3,4-dihidroferroceno[*a*]ciklohexán-1(2H)-on (**122n**)

Sötét narancssárga por. Hozam: 0.581 g (43 %). Op.: 178-180 °C; IR (cm⁻¹): 1652, 1583, 1472, 1436, 1410, 1352, 1322, 1281, 1187, 1142, 1025, 1001, 856, 823, 801, 508, 494, 482, 464, 439; ¹H NMR (CDCl₃): 7.58 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, H8); 4.91 (br s, 1H, H7); 4.57 (br ~s, 2H, H3', 4'); 4.54 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, H6); 4.50 (br s, 1H, H5); 4.45 (br s, 1H, H2'); 4.42 (br s, 1H, H5'); 4.23 (s, 5H, η^5 -C₅H₅); 4.20 (s, 5H, η^5 -C₅H₅, a C8-hoz kapcsolódó Fc-csoportban); 3.30 (ddd, *J*=14.9, 5.7 és 2.2 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.93 (dddd, *J*=14.9, 11.7, 5.7 és 2.2 Hz, 1H, H3_{ax}); 2.70 (ddd, *J*=15.0, 5.7 és 2.5 Hz, 1H, H4_{eq}); 2.50 (ddd, *J*=15.0, 11.7 és 5.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (CDCl₃): 193.4 (C1); 135.2 (C8); 132.2 (C2); 93.0 (C4a); 80.0 (C1'); 77.5 (C7a); 72.2 és 70.5 (C3' és C4': felcserélhető hozzárendelések); 71.2 (C6); 70.9 (C5'); 70.8 (C2'); 70.7 (η^5 -C₅H₅); 70.6 C(5); 69.9 (η^5 -C₅H₅, C8-hoz kapcsolódó Fc-csoportban); 65.9

(C7); 27.8 (C3); 23.0 (C4): Számolt anal.: $C_{25}H_{22}Fe_2O$ (450.13): C: 66.71; H: 4.93; Mért: C: 66.65; H: 5.00%.

4.5. Általános eljárás a **123a,g,h,m,n** és **124a,m** ferroceno[g]indazolok előállítására

A megfelelő kalkon és a tioszemikarbazid keverékét feloldjuk 10 mL etanolban. Ehhez kevertetés közben hozzáadunk 1mL koncentrált sósavat. A reakcióelegyet 24 órán keresztül argon alatt forraljuk, majd hideg vízre öntjük. Ekkor szilárd anyag válik ki, és a szuszpenziót koncentrált ammónium-hidroxid oldattal semlegesítjük. A szilárd anyagkeveréket kiszűrjük, vákuum alatt szárítjuk. A főtermék elválasztását oszlopkromatográfiával végezzük, eluensként DKM / MeOH (80:1) elegyét használjuk. A gyorsan elúáló változatlan kalkon izolálását követően a termékeknek gyakorlatilag el nem különülő frontja következik. Ennek előbbre futó részét gyűjtve, majd a bepárlást követően kapott szilárd anyagot etanolla kristályosítva kapjuk a **124a** és **124m** minor diasztereomer ferroceno[g]indazolokat. A termék frontjának a hátsó, némileg lassabban elúáló részét gyűjtve és a bepárlással kapott maradékot etanollal kristályosítva kapjuk a **123a,g,h,m,n** diasztereomer főtermékeket.

4.5.1. (3*R**,3*aR**,*S_p**, *P**)-3-fenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[g]indazol (**123a**)

Narancssárga por. Hozam: 0,100 g (24 %). Op.: 258-260 °C; IR (cm^{-1}): 3446, 3314, 1610, 1573, 1496, 1460, 1445, 1336, 1227, 1070, 1055, 1022, 1004, 826, 758, 826, 801, 758, 432, 425; 1H NMR (DMSO- d_6): 7.68 (br s, 1H, $CSNH_AH_B$); 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, H3'5', Ph); 7.25 (br s, 1H, $CSNH_AH_B$); 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H4', Ph); 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, H2'6', Ph); 5.89 (d, $J=10.5$ Hz 1H, H3); 4.67 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, H8); 4.38 (t, $J=1.9$ Hz, 1H, H7); 4.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, H6); 3.89 (s, 5H, $\eta^5-C_5H_5$); 3.32 (ddd, $J=13.2$, 10.5 és 4.7 Hz, 1H, H3a); 2.45 (br ~d, $J\sim 15$ Hz, 1H, H5_{eq}); 2.18 (ddd, $J=15.3$, 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H5_{ax}); 1.76 (m, 1H, H4_{eq}); 0.99 (qad, $J= 13.2$ és 4.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 175.3 ($\underline{C}SNH_2$); 162.0 (C8b); 138.5 (C1', Ph); 129.1 (C3'5', Ph); 128.1 (C4', Ph); 127.0 (C2'6', Ph); 89.7 (C5a); 71.9 (C8a); 70.6 (C7); 70.5 ($\eta^5-C_5H_5$); 69.5 (C6); 64.0 (C8); 66.4 (C3); 49.7 (C3a); 25.0 (C4); 23.9 (C5). Számolt anal.: $C_{22}H_{21}FeN_3S$ (415.33): C, 63.62; H, 5.10; N, 10.12; S, 7.72; Mért: C, 63.80; H, 5.15; N, 9.98; S, 7.74%.

4.5.2. (3*R**,3*aR**,*S_p**,*P**)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[g]indazol (**123g**)

Narancssárga por. Hozam: 0.096 g (19 %). Op.: 170-173 °C; IR (cm⁻¹): 3463, 3354, 1610, 1587, 1564, 1495, 1453, 1332, 1235, 1184, 1120, 1072, 1058, 1000, 823, 805, 485, 430; ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.80 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.37 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 6.39 (br s, 2H, H2',6', Ar); 5.93 (d, *J*=10.5 Hz 1H, H3); 4.74 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H8); 4.47 (t, *J*=1.9 Hz, 1H, H7); 4.45 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H6); 4.00 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.76 (s, 6H, 3',5'-OCH₃, Ar); 3.63 (s, 3H, 4'-OCH₃, Ar); 3.38 (ddd, *J*=13.2, 10.5 és 4.7 Hz, 1H, H3a); 2.45 (br ~d, *J*~15 Hz, 1H, H5_{eq}); 2.22 (ddd, *J*=15.3, 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H5_{ax}); 1.84 (m, 1H, H4_{eq}); 1.19 (qad, *J*= 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.2 (CSNH₂); 162.1 (C8b); 154.1 (C5', Ar); 151.0, C2', Ar); 127.7 (C1', Ar); 114.2 (C6', Ar); 112.7 (C3', Ar); 112.4 (C4', Ar); 89.6 (C5a); 71.9 (C8a); 70.5 (C7); 70.4 (η⁵-C₅H₅); 69.4 (C6); 64.0 (C8); 61.7 (C3); 56.7 (2'-OCH₃, Ar); 56.3 (5'-OCH₃, Ar); 49.7 (C3a); 23.8 (C4); 23.7 (C5). Számolt anal.: C₂₅H₂₇FeN₃O₃S (505.41): C, 59.41; H, 5.38; N, 8.31; S, 6.34; Mért: C, 59.53; H, 5.28; N, 8.23; S, 6.30%.

4.5.3. (3*R**,3*aR**,*S_p**,*P**)-3-(2,5-dimetoxifenil)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[g]indazol (**123h**)

Narancssárga por. Hozam: 0.100 g (21 %). Mp.: 252-254 °C; IR (cm⁻¹): 3422, 3255, 1609, 1584, 1494, 1460, 1440, 1355, 1217, 1178, 1047, 1022, 819, 800, 502, 472, 425; ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.70 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.29 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, H3', Ar); 6.78 (dd, *J*=8.8 Hz és 3.0 Hz, 1H, H4'); 6.23 (d, *J*=3.0 Hz 1H, H6'); 6.11 (d, *J*=10.2 Hz 1H, H3); 4.68 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H8); 4.39 (t, *J*=1.9 Hz, 1H, H7); 4.36 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H6); 3.91 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.74 (s, 3H, 2'-OCH₃, Ar); 3.57 (s, 3H, 5'-OCH₃, Ar); 3.34 (ddd, *J*=13.2, 10.5 és 4.7 Hz, 1H, H3a); 2.59 (br ~d, *J*~15 Hz, 1H, H5_{eq}); 2.28 (ddd, *J*=15.3, 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H5_{ax}); 1.98 (m, 1H, H4_{eq}); 1.14 (qad, *J*= 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.5 (CSNH₂); 162.3 (C8b); 153.7 (C3',5', Ar); 137.5 (C4', Ar); 134.1 (C1', Ar); 104.3 (C2',6', Ar); 89.6 (C5a); 71.8 (C8a); 70.6 (C7); 70.5 (η⁵-C₅H₅); 69.5 (C6); 64.1 (C8); 61.3 (C3); 60.9 (4'-OCH₃, Ar); 56.7 (3',5'-OCH₃, Ar); 50.1 (C3a); 25.0 (C4); 24.1 (C5). Számolt anal.: C₂₄H₂₅FeN₃O₂S (475.38): C, 60.64; H, 5.30; N, 8.84; S, 6.75; Mért: C, 60.49; H, 5.40; N, 8.93; S, 6.80%.

4.5.4. (3*R**,3*aR**,*S_p**,*P**)-3-(10-metil-10*H*-fenotiazin-3-il)-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[*g*]indazol (123*m*)

Narancssárga por. Hozam: 0.113 g (20 %). Mp.: 214-216 °C; IR (cm⁻¹): 3405, 3356, 1610, 1561, 1497, 1459, 1441, 1350, 1329, 1287, 1253, 1208, 1105, 1073, 1026, 999, 816, 795, 748, 491, 450, 429; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7.77 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.38 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.21 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, H8', Ar); 7.14 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H, H6'); 7.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H, H2'); 7.00 (br s, 1H, H4'); 6.96 (br d, *J*=7.8 Hz 1H, H9'); 6.93 (d, *J*=8.2 Hz 1H, H1'); 6.86 (br t, *J*=7.8 Hz 1H, H7'); 5.88 (d, *J*=10.5 Hz 1H, H3); 4.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H8); 4.50 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H7); 4.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H6); 4.05 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.39 (ddd, *J*=13.2, 10.5 és 4.7 Hz, 1H, H3a); 3.32 (s, 3H, NCH₃); 2.58 (br ~d, *J*~15 Hz, 1H, H5_{eq}); 2.29 (ddd, *J*=15.3, 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H5_{ax}); 1.84 (m, 1H, H4_{eq}); 1.21 (qad, *J*= 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 175.2 (CSNH₂); 162.0 (C8b); 146.1 (C9a', Ar); 145.3 (C10a', Ar); 133.2 (C3'); 128.1 (C8'); 126.6 (C2', Ar); 125.0 (C4', Ar); 124.0 (C5a', Ar); 123.3 (C4a'); 122.1 (C7', Ar); 115.4 (C9',Ar); 115.2 (C1', Ar); 89.7 (C5a); 71.9 (C8a); 71.3 (C6); 70.6 (C7); 70.5 (η⁵-C₅H₅); 65.7 (C8); 64.1 (C3); 50.0 (C3a); 36.1 (NCH₃); 25.0 (C4); 23.9 (C5). Számolt anal.: C₃₀H₃₀FeN₄S₂ (566.56): C, 63.60; H, 5.34; N, 9.89; S, 11.32; Mért: C, 63.73; H, 5.27; N, 9.73; S, 11.36%.

4.5.5. (3*R**,3*aR**,*S_p**,*P**)-3-ferrocenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[*g*]indazol (123*n*)

Narancssárga por. Hozam: 0.272 g (52 %). Op.: 287-288 °C (bomlik); IR (cm⁻¹): 3429, 3246, 1624, 1589, 1497, 1444, 1363, 1349, 1333, 1104, 1038, 1029, 996, 848, 812, 735, 486, 440, 426; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7.76 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.29 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 6.04 (d, *J*=10.2 Hz 1H, H3); 4.68 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H8); 4.47 (t, *J*=1.9 Hz, 1H, H7); 4.45 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H6); 4.38 (s, 5H, η⁵-C₅H₅, a C3-hoz kapcsolódó Fc-csoportban); 4.29, 4.27, 4.22 és 3.89 (4xbr s, 4x1H, H2'-5', a C3-hoz kapcsolódó Fc-csoportban); 4.00 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 3.12 (ddd, *J*=13.2, 10.5 és 4.7 Hz, 1H, H3a); 2.56 (br ~d, *J*~15 Hz, 1H, H5_{eq}); 2.21 (ddd, *J*=15.3, 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H5_{ax}); 1.89 (m, 1H, H4_{eq}); 1.30 (qad, *J*= 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 176.6 (CSNH₂); 164.0 (C8b); 90.2 (C5a); 71.8 (C8a); 70.6 (C7); 70.4 (η⁵-C₅H₅); 70.1 (η⁵-C₅H₅, a C3-hoz kapcsolódó Fc-csoportban); 69.5 (C6); 63.8

(C8); 62.5 (C3); 50.6 (C3a); 24.4(C4); 23.8 (C5). Számolt anal.: C₂₆H₂₅FeN₃S (523.25): C, 59.68; H, 4.82; N, 8.03; S, 6.13; Mért: C, 59.63; H, 4.98; N, 8.21; S, 6.20%.

4.5.6. (3*R,3*aR**,*R_p**,*P**)-3-fenil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[*g*]indazol (124*a*)**

Narancssárga por. Hozam: 0.025 g (6 %). Op.: 243-246 °C; IR (cm⁻¹): 3320, 3235, 1608, 1590, 1472, 1450, 1433, 1358, 1128, 1012, 823, 802, 508, 464, 425; ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.48 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.27 (t, *J*=7.3 Hz, 2H, H3'5', Ph); 7.23 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.20 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, H4', Ph); 6.94 (br ~d, *J*~7 Hz, 2H, H2'6', Ph); 5.99 (d, *J*=10.1 Hz 1H, H3); 4.67 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H8); 4.52 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, H6); 4.36 (t, *J*=1.9 Hz, 1H, H7); 4.20 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 4.10 (ddd, *J*=13.2, 10.1 és 5.3 Hz, 1H, H3a); 2.89 (ddd, *J*=17.8, 13.2 és 5.3 Hz, 1H, H5_{ax}); 2.49 (br dd, *J*=17.8 és 5.3 Hz, 1H, H5_{eq}); 1.60 (br ~td, *J*~13 és 5 Hz 1H, H4_{eq}); 0.43 (qad, *J*= 13.2 és 5.3 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.4 (C=NH₂); 160.9 (C8b); 138.6 (C1', Ph); 128.9 (C3'5', Ph); 127.6 (C4', Ph); 126.8 (C2'6', Ph); 90.1 (C5a); 71.6 (C8a); 71.4 (η⁵-C₅H₅); 70.2 (C7); 70.1 (C6); 63.0 (C8); 65.7 (C3); 48.4 (C3a); 26.4 (C4); 24.1 (C5). Számolt anal.: C₂₂H₂₁FeN₃S (415.33): C, 63.62; H, 5.10; N, 10.12; S, 7.72; Mért: C, 63.77; H, 5.03; N, 10.25; S, 7.79%.

4.5.7. (3*R,3*aR**,*R_p**,*P**)-3-(10-metil-10*H*-fenotiazin-3-il)- 3,3*a*,4,5-tetrahidro-2-tiokarbamoil-2*H*-ferroceno[*g*]indazol (124*m*)**

Narancssárga por. Hozam: 0.045 g (8 %). Op.: 208-211 °C; IR (cm⁻¹): 3416, 3342, 1610, 1567, 1501, 1452, 1437, 1352, 1328, 1294, 1250, 1214, 1100, 1061, 1022, 1001, 826, 802, 768, 492, 457, 426; ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.79 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.42 (br s, 1H, CSNH_AH_B); 7.21 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, H8', Ar); 7.15 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H, H6'); 7.10 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H, H2'); 7.05 (br s, 1H, H4'); 6.96 (br d, *J*=7.8 Hz 1H, H9'); 6.92 (d, *J*=8.2 Hz 1H, H1'); 6.86 (br t, *J*=7.8 Hz 1H, H7'); 5.91 (d, *J*=10.5 Hz 1H, H3); 4.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H8); 4.53 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H7); 4.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H6); 4.20 (s, 5H, η⁵-C₅H₅); 4.05 (ddd, *J*=13.2, 10.5 és 4.7 Hz, 1H, H3a); 3.28 (s, 3H, NCH₃); 2.87 (ddd, *J*=15.3, 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H5_{ax}); 2.49 (br ~d, *J*~15 Hz, 1H, H5_{eq}); 1.63 (m, 1H, H4_{eq}); 0.53 (qad, *J*= 13.2 és 4.7 Hz, 1H, H4_{ax}); ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.4 (C=NH₂); 161.1 (C8b); 146.1 (C9a', Ar); 145.0 (C10a',

Ar); 133.4 (C3'); 128.1 (C8'); 127.0 (C2', Ar); 126.2 (C4', Ar); 123.7 (C5a', Ar); 123.1 (C4a'); 122.1 (C7', Ar); 115.5 (C9', Ar); 115.4 (C1', Ar); 90.4 (C5a); 71.9 (C8a); 71.5 (η^5 -C₅H₅); 71.0 (C6); 70.2 (C7); 65.8 (C8); 63.1 (C3); 48.5 (C3a); 35.9 (NCH₃); 26.5 (C4); 24.4 (C5). Számolt anal.: C₃₀H₃₀FeN₄S₂ (566.56): C, 63.60; H, 5.34; N, 9.89; S, 11.32; Mért: C, 63.77; H, 5.49; N, 10.03; S, 11.25%.

4.6. 2,2'-(1E,1'E)-((1S,2S)-1,2-diferroceniletán-1,2-diol)bisz(azán-1-il-1-ilidén)bisz(metán-1-il-1-ilidén)difenol (**130**)

Az (1R, 2R) -1,2-bisz(2-hidroxilfenil) -1,2-diaminoetán (1,830 g 7,5 mmol) 20 mL kloroformmal készült oldatához formilferrocén (3,850 g, 18 mmol) adunk. A piros reakcióelegyet 3 órán keresztül 50 °C-on argon atmoszféra alatt kevertetjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot etanollal (20 mL), dörzsöljük, s az így megszilárdult termék sárgás port, leszűrjük és megszárítjuk. Hozam: 4,531 g (95%); Op.: 217-218 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{27}$: -60,3° (CHCl₃). IR (cm⁻¹): ~3430 (νOH); 1628 (νC=N); 753 (γC_{Ar}H); 516, 478 (νCf_CC). ¹H NMR (CDCl₃): 13,5 (s, 1H, OH); 8,27 (s, 1H, H-7); 7,32, (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-4); 7,17 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-3); 7,03 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-6); 6,84 (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-4); 4,13 (s, 1H, H-8); 3,80, 4,03, 4,12, 4,19 (4x-s, 4x1H szubsztituált Cp); 3,94 (s, 5H, nem szubsztituált Cp). ¹³C NMR (CDCl₃), 165,4 (C-7); 161,6 (C-1); 132,9 (C-5); 132,0 (C-3); 119,2 (C-4); 118,7 (C-2); 117,5 (C-6); 88,4 (C-1, szubsztituált Cp); 76,7 (C-8); 68,9 (CH, nem szubsztituált Cp); 67,0, 67,4, 68,4, 69,1 (CH, szubsztituált Cp). ¹⁵N NMR (CDCl₃): 299. Számolt anal.: C₃₆H₃₂Fe₂N₂O₂ (636.34): C, 67,95; H, 5,07; N, 4,40 Mért: C, 68,71; H, 5,03; N 4,48%.

4.7.1. Palladium(II)-szalén komplex (**131a**)

Nátriumot (0,056 g, 2,4 mmol), majd ezt követően a **130** ligandumot (0,636 g, 1 mmol) oldunk fel 20 mL metanolban argon atmoszféra alatt. Rövid keverés után (5 perc) vízmentes palládium-acetátot (0,226 g, 1 mmol) adunk a kapott sárga szuszpenzióhoz, amelyet aztán 2 órán keresztül forralunk. A hűtés után a kicsapódott szilárd anyagot szűrjük, hideg metanollal mossuk, és szilikagélén végzett oszlopkromatográfiával tovább tisztítjuk. Eluensként DKM / MeOH (80:1) elegyet használunk. Az eluált oldat bepárlásával sárga

mikrokristályokat kapunk, melyet hideg metanollal dörzsölve szűrünk. Hozam: 0,526 g (71%); Op.: 379-381 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{27}$: -340,0° (DMSO); IR (cm⁻¹): 3076 (νCH=N); 1619 (νC=N); 753 (γC_{Ar}H); 473 (νCFcC). ¹H NMR (CDCl₃): 8,52 (s, 1H H-7); 7,44 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-3); 7,30 (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-5); 6,82 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-6); 6,58 (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-4); 4,99 (s, 1H, H-8); 4,32 (s, 5H, nem szubsztituált Cp), 4,23, 4,28, 4,29, 4,53 (4xs, 4x1H szubsztituált Cp). ¹³C NMR (CDCl₃) 166,0 (C-1); 162,0 (C-7), 135,63, 135,69 (C-3,5); 122,0 (C-6); 121,5 (C-2); 118,7 (C-6); 115,4 (C-4); 91,6 (C-1, szubsztituált Cp); 76,0 (C-8); 68,9 (CH, nem szubsztituált Cp); 67,0, 68,2, 68,9, 69,4; (CH, szubsztituált Cp). ¹⁵N NMR (CDCl₃): 213. Számolt anal.: C₃₆H₃₀Fe₂N₂O₂Pd (740,75): C: 58,37; H: 4,08; N: 3,78; Mért: C: 58,55; H: 3,99; N: 3,83%.

4.7.2. Platina(II)-szalén komplex (131b)

Nátriumot (0,046 g, 2 mmol), majd ezt követően a **130** ligandumot (0,636 g, 1 mmol) oldunk fel 30 mL metanolban argon atmoszféra alatt. Rövid keverés után (5 perc) vízmentes kálium-tetrakloroplatinátot (0,415 g, 1 mmol) adunk a kapott sárga szuszpenzióhoz, amelyet aztán 8 órán keresztül forralunk. A kapott oldatot bepároljuk, majd a maradékot dikórmétánban feloldjuk, és egy üvegszűrőn átszűrjük. Az oldatot bepároljuk, s a maradékot oszlopkromatográfiával, gradiens elúciós módszerrel tisztítjuk. Eluensként DKM és MeOH különböző összetételű elegyeit használjuk [tisztán DKM-től DKM / MeOH (50:1) elegyig]. Az eluált oldat bepárlásával kapott sárga port hideg metanollal dörzsölve szűrjük. Hozam: 0,249 g (30%); Op.: 220-221 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{30}$: +134,0° (DMSO). IR (cm⁻¹): 1604 (νC=N); 1307 (νC-O); 752 (γC_{Ar}H); 480 (νCFcC). ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,90 (s, 1H, H-7); 7,56 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-3); 7,44 (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-5); 6,89 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-6); 6,63 (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-4); 4,93 (s, 1H, H-8); CH(Fc): 4,34 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,21 (~s, 1H, szubsztituált Cp), 4,26 (~s, 2H, szubsztituált Cp), 4,53 (~s, 1H, szubsztituált Cp). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163,6 (C-1); 157,4 (C-7); 134,7 (C-3,5: két átfedő vonal); 123,4 (C-2); 122,0 (C-6); 116,6 (C-4); 77,3 (C-8); 91,7 (C-1, szubsztituált Cp); 69,8 (CH, nem szubsztituált Cp); 66,8, 68,1, 68,7, 69,4 (CH, szubsztituált Cp). ¹⁵N NMR (DMSO-d₆): 183. Számolt anal.: C₃₆H₃₀Fe₂N₂O₂Pt (829,40): C: 52,13; H: 3,65; N: 3,38; Mért: C: 52,25; H: 3,59; N: 3,28%.

4.7.3. Réz(II)-szalén komplex (131d)

Nátriumot (0,046 g, 2 mmol), majd ezt követően a **130** ligandumot (0,636 g, 1 mmol) oldunk fel 30 mL metanolban argon atmoszféra alatt. Rövid keverés után (5 perc) vízmentes réz(II)-bromidot (0,223 g, 1 mmol) adunk a kapott sárga szuszpenzióhoz, melynek színe ekkor zöldes lesz, és amit aztán 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetünk. A reakcióelegy bepárlásával kapott a maradékot diklórmétánban feloldjuk, egy üvegszűrőn átszűrjük, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Eluensként DKM / MeOH (80:1) elegyet használunk. Az eluált oldat bepárlásával zöldes szilárd anyagot kapunk, melyet hideg metanollal dörzsölve szűrünk. Hozam: 0,249 g (55%); Op.: 291-292 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{30}$: +326,3° (DMSO). IR (cm^{-1}): 1618 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1317 ($\nu\text{C}-\text{O}$); 758, 746 ($\gamma\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 477, 498 (νCFcC). Számolt anal.: $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{CuFe}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (697,87): C: 61,86; H: 4,33; N: 4,01; Mért: C: 61,72; H: 4,44; N: 4,11%.

4.7.4. Kobalt(II)-szalén komplex (131e)

A **130** ligandum (0,636 g, 1 mmol) és vízmentes kobalt (II)-acetát (0,177 g, 1 mmol) 5,5 mL etanollal készült szuszpenzióját (5,5 ml) 50 °C-on 4 órán keresztül argon atmoszférában kevertetjük, majd az oldószert vákuumban desztillálva eltávolítjuk. A vöröses maradékot feloldjuk diklórmétánban és az oldatot átszűrjük semleges alumínium-oxidon. Az oldat bepárlásával az terméket vöröses porként kapjuk. Hozam: 0,647 g (93%). Op.: 291-292 °C (bomlik); $[\alpha]_D^{25}$ +169,7° (DKM). IR (cm^{-1}): 1603 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1309 ($\nu\text{C}-\text{O}$); 746, 758 ($\gamma\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 468, 520 (νCFcC). Számolt anal.: $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{CoFe}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (693,26): C: 62,37; H: 4,36; N: 4,04; Mért: C: 62,51; H: 4,41; N: 4,07%.

4.7.5. Vas(III)-szalén-kloro-komplex (132e)

A **130** ligandum (0,636 g, 1 mmol) és vízmentes vas(II)-acetát (0,174 g, 1 mmol) 6 mL etanollal készült szuszpenzióját 50 °C-on 4 órán keresztül argon atmoszférában kevertetjük. Az oldószert eltávolításával kapott maradékot diklórmétánban feloldjuk, és az oldatot átszűrjük semleges alumínium-oxidon. A szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot etanollal dörzsöljük, és a megszilárdult barnás anyagot szűrjük, hideg etanollal mossuk, végül szárítjuk. Hozam: 0,393 g (54%), Op.: 299-302 °C (b.); $[\alpha]_D^{25}$: +120,9° (DCM). IR (cm^{-1}): 3086 ($\nu\text{CH}=\text{N}$); 1603 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1296 ($\nu\text{C}-\text{O}$); 761 ($\gamma\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 483, 465 (νCFcC). Számolt anal.:

C₃₆H₃₀ClFe₃N₂O₂ (725,62): C: 59,59; H: 4,17; N: 3,86; Cl: 4,89. Mért: C: 59,49; H: 4,22; N: 3,80; Cl: 4,81%.

4.7.6. Kobalt(III)-szalén komplex (132e)

A **131e** komplex (0,347 g, 0,5 mmol) diklórmétánnal (15 mL) készült, 0 °C-ra hűtött oldatához kevertetés közben jódot (0,191 g, 0,75 mmol) adunk, s az így képződött barnás reakcióelegyet 1 órán keresztül 0 °C-on tovább kevertetjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel dörzsöljük, szűrjük, majd szárítjuk. Hozam: 0,382 g (71%). Op. 365-367 °C; $[\alpha]_D^{30}$: +34,0° (DMSO). IR (cm⁻¹): 3076 (νCH=N); 1618 (νC=N); 1317 (νC=O); 758, 746 (νC_{Ar}H); 477, 498 (νCFcC). ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,70 (s, 1H, H-7); 7,58 (~d, ³J=7,7 Hz, 1H, H-3); 7,36 (két átfedő jel: 2H, H-5,6); 6,68 (~t, ³J=7,7 Hz, 1H, H-4); 5,78 (s, 1H, H-8); 4,44 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,12, 4,15, 4,27, 4,38 (4xs, 4x1H, szubsztituált Cp). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 170,9 (C-7); 166,2 (C-1); 135,9 (két átfedő vonal, C-3,5); 123,5 (C-6); 120,1 (C-2); 116,1 (C-4); 91,2 (C-1, szubsztituált Cp); 74,6 (C-8); 69,9; (CH, nem szubsztituált Cp); 68,2, 68,4, 68,6, 68,9 (CH, szubsztituált Cp). ¹⁵N NMR (DMSO-d₆): 205. Számolt anal.: C₃₆H₃₀CoFe₂I₃N₂O₂ (1073,97): C: 40,,26; H: 2,82; I: 35,45; N: 2,61 Mért: C: 40,44; H: 2,69; I: 35,39; N: 2,73%.

5. Összefoglalás

Kutatómunkám céljából hatástani szempontból ígéretes, különböző típusú ferrocénszármazékok szintézisét tűztem ki. Kiemelt szempont volt, hogy a ferrocén egységet könnyen hozzáférhető reagensként, egyszerű körülmények között építsem a molekulákba.

Két katalitikus rendszer alkalmazásával előállítottam egy sor új, ferrocénnel szubsztituált 2-tioxo-dihidropirimidinszármazékokat. Megállapítottam, hogy a bórsav/jégecet reagens használatával jobb hozamok érhetők el, mint az acetonitrilben oldott itterbium-trifláttal. Ciklusos 1,3-dioxo-komponensekkel kivitelezett reakciók során a várt kinoxalin mellett egy szimmetrikus xanténszármazék és (3aR*,9S*,9aR*)-9-ferrocenil-3a,5,6,7,9,9a-hexahidrociklopenta[b]kromén-8(1H)-onok egységes diasztereomerként való képződését figyeltem meg. Preparatív kísérlettel igazoltam, hogy a triciklusos vázba a formilferrocén savkatalizálta bomlásából származó ciklopentadién épül be. A tapasztalt diasztereoselektivitás, valamint összehasonlító kvantumkémiái számítások alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára. Szintén elméleti modellezések segítségével értelmeztük a nyíltláncú- és gyűrűs 1,3-dioxo-komponensek eltérő reakciókészségét.

Ferrocénből és borostyánkősavanhidridből irodalmi leírások szerint három lépésben előállított ferrocenociklohexanon és aromás aldehidek kondenzációjával megvalósítottam számos új kalkonszármazék szintézisét. Ezek néhány képviselőjéből sikerült előállítanom diaszteteromer ferroceno[g]indazolokat, melyek pontos térszerkezetét NMR spektroszkópiai módszerekkel és egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg. A kalkon prekursoroknak az arilcsoport által meghatározott reaktivitását kvantumkémiái modellezés segítségével értelmeztük. Egy királis reagens, a 2,2'-[(1R,2R)-1,2-diaminoetan-1,2-diil]difenol 2 ekvivalens formilferrocénnel képzett diiminjének a diasztereoselektív diaza-Cope átrendeződésével előállítottam egy új, optikailag aktív szalén típusú ligandumot. Ebből átmenetifém sókkal végrehajtott ligandumcsere- és oxidációs reakciók segítségével sikerült megvalósítanom változatos szerkezetű komplexek szintézisét. Térszerkezetüket NMR spektroszkópiai módszerekkel és egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg. A vas(II)- és kobalt(II)-komplex elektronszerkezetét, és ezzel összefüggésben oxidációval szembeni érzékenységet szintén kvantumkémiái modellezés segítségével értelmeztük.

6. Summary

On the basis of well-documented precedences described in the literature I envisaged the synthesis of different types of ferrocene derivatives having potential biological interest. It was a pronounced aspect that the ferrocene unit would be incorporated into the target molecules by using easily available reagents under relatively simple reaction conditions.

Employing two catalytic systems I prepared a series of novel ferrocene-substituted 2-thioxo-dihydropyrimidine derivatives. I established that the system composed of boric acid and acetic acid, producing higher yields, is superior to ytterbium-*tris*-(trifluoromethanesulfonate) dissolved in acetonitrile. I observed that besides the expected ferrocenylquinoxaline a symmetric xantene derivative and (3aR*,9S*,9aR*)-9-ferrocenyl-3a,5,6,7,9,9a-hexahydrocyclopenta[*b*]chromen-8(1*H*)-ones were also formed in the reactions carried out with cyclic 1,3-dioxo components. By means of preparative experiments I proved that the cyclopentadiene incorporated in the tricyclic skeleton is originated from the acid-catalysed decomposition of formylferrocene. On the basis of the observed diastereoselectivity and the results of theoretical calculations we proposed a mechanism for the reaction. The different reactivities of the acyclic- and cyclic 1,3-dioxo components were also interpreted by theoretical modelling.

Following a three-step protocol described in the literature, from ferrocene and succinic anhydride I prepared ferrocenocyclohexanone in racemic form. Using this ketone and aryl aldehydes as precursors I performed the synthesis of a number of ferrocene-fused chalcones. I subjected five representatives of this novel class of building blocks to cyclisation reactions resulting in diastereomer ferroceno[*g*]indazoles. Their structures were exactly disclosed by NMR spectroscopy and single crystal x-ray diffraction. The reactivity of chalcone precursors dependent on the aryl substituent was also interpreted by theoretical modelling.

By means of diastereoselective *diaza*-Cope rearrangement of a diimine formed from the chiral 2,2'-((1*R*,2*R*)-1,2-diaminoethane-1,2-diyl)diphenol and 2 equivalents of formylferrocene, I prepared a novel chiral salen type ligand. Employing ligand-exchange and oxidation reactions, the synthesis of a series of its transition metal complexes were also achieved. The structures of the novel complexes were determined by NMR spectroscopy and single crystal x-ray diffraction. The electronic structures of the iron(II)- and cobalt(II)-complexes having control on their sensitivity towards oxidation were disclosed by theoretical modelling.

7. Köszönetnyilvánítás

Doktori értekezésem annak a változatos és rendkívül érdekes kutatómunkámnak egy része, melyet az ELTE TTK Kémiai Intézet, Általános és Szervetlen Kémia Tanszékén, tudományos segédmunkatársként tovább folytatok. Köszönetet mondok a tanszéki dolgozók mellett az intézeti munkatársaknak is, akikről szakmai segítség mellett baráti szavakat, jó tanácsokat kaptam.

Kitüntetett köszönet illeti témavezetőimet, Dr. Sohár Pál emeritusz professzor urat és Dr. Csámpai Antal hab. docens urat, akik kutatócsoportjukba hívtak és bizalmat szavaztak nekem, valamint biztosították a kémiai kutatás anyagi feltételeit. Dr. Sohár Pál tanár úr példaértékű precizitását a kutatómunkám során előállított vegyületek IR- és NMR –spektroszkópiás kiértékelése kapcsán nyújtott segítségéért is külön megbecsülés illeti.

Azt, hogy a doktori fokozatszerzési eljárást, még doktoránsként sikerült elindítani, kutatómunkám lelkiismeretes irányítását dicséri, melyért Dr. Csámpai Antal docens úrnak tartozom hálával. Az Ő görbületény és sikeres szakmai irányításával olyan kutatói szemléletet kaptam, amelyre a későbbiekben mindig támaszkodhatok. Neki köszönhetem, hogy a laboratóriumi preparatív kutatásaimat NMR-spektroszkópiás módszerrel támogatta, így a kísérletek során keletkezett és izolált termékek szerkezetazonosító elemzésekor kapott eredmények gyors és pontos értékelésével igen nagy hatékonysággal dolgozhattam, hisz munkám során az elért sikerek jelölték ki a továbbhaladás útját. A vizsgált reakciók során a mechanizmusok feltárásában és azok sűrűségfüggő elmélet alapján végzett számításokkal segítette a téma legalaposabb kidolgozását és a folyamatok megértését, egyúttal hozzájárult az eredmények sikeres publikálásához, melyek doktori értekezésem alapjául szolgáltak. Hasznos tanácsaira és tapasztalataira a disszertáció elkészítésénél is számíthattam, hiszen az általa gondosan összegyűjtött szakirodalmi anyag, melyet a rendelkezésemre bocsátott, valamint a több évtizedes rálátása a szakterületekre, mind hozzájárultak a témában való elmélyülésemre. Elévülhetetlen érdeme, hogy emberségével, alázatával, szerénységével, segítőkészségével a szakmai támogatáson túl emberileg is hozzájárult fejlődésemhez.

Technikai háttér lelkiismeretes biztosításáért Reményi Antalné Icát illeti köszönet, aki a munkánkhöz szükséges vegyszereket és eszközöket azonnal rendelkezésemre bocsátotta.

Kutatócsoportban, többek is hozzájárultak a hatékony munka folytatásához, így köszönettel gondolok rájuk: Kocsis László, Csókás Dániel, Fodor Kinga Judit, Károlyi Benedek Imre, Gyömöre Ádám.

A folyamatban lévő biológiai hatásvizsgálatok elvégzése Bösze Szilvia és munkatársainak az érdeme, akik precíz vizsgálataikkal hozzájárulnak az előállított vegyületek biológiai aktivitásának feltérképezéséhez.

Megbecsülöm alma materem, a BME tanáraitól kapott szakmai és emberi támogatást. Hálás vagyok Dr. Marosi György professzor úrnak, Dr. Toldy Andrea adjunktusnak és Dr. Keglevich György tanszékvezető professzor úrnak, hogy mérnöki kutatómunkám feltételeit megteremtették.

Családom és rokonaim kitartó támogatása mellett köszönet illeti az utamon elkísérő, engem támogató kollégákat, barátokat, akik értékes gondolataikkal, hasznos tanácsukkal, vagy akár jó szóval bátorítottak: Kálmán Péter, Karsai Edina, Inoka László, Ludányi Zsófia, Sümegi Károly, Rakonczai István, Nagy Júlia Anna.

8. Irodalomjegyzék

1. Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, *168*, 1039.
2. Miller, S. A.; Tebboth, J. A.; Tremaine, J. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 633
3. Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5764.
4. Woodward, R. B.; Rosenblum, M.; Whiting, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3458.
5. Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125.
6. Fischer, E. O.; Pfab, Z. W.; *Naturforsch.* **1952**, *76*, 377.
7. Eiland, P. F.; Pepinsky R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4971.
8. Dunitz, J. D.; Orgel L. E. *Nature* **1953**, *171*, 121.
9. Cotton, F. A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 18-26 „Cylopentadienyl-metal Chemistry into the Wilkinson group, Harvard, 1952-1955”; és a benne fellelhető irodalmi referenciák.
10. Fischer, E. O.; Jira, R.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 7-12 „How metallocene chemistry and research began in Munich” és a benne fellelhető referenciák.
11. Wilkinson, G.; Birmingham J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3421.
12. Friedmann, L.; Irsa, A. P.; Wilkinson G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3689.
13. Cotton, F. A.; Wilkinson G.; *Naturforsch Z.* **1954**, *96*, 453.
14. Adams R. D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 1.
15. Hayashi, T.; Togni, A. (Eds.) *Ferrocenes* (VCH, Weinheim, **1995**)
16. Példák: (a) K. E. Dombrowki, W. Baldwin, J. E. Sheats: *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 281; (b) P. Köpf-Maier and H. Köpf-Maier: *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1137; (c) E. W. Neuse, M. G. Meirim, N.F. Blam: *Organometallics* **1988**, *7*, 2562; (d) V. Scarcia, A. Furlani, B. Longato, B. Corain, G. Pilloni *Chim. Acta*, **1988**, *67*, 153; (e) D. T. Hill, R. K. Johnson, P. D. Stupic, J. H. Zhang, W. M. Reiff, D. S. Egleston *Inorg. Chem.*, **1989**, *28*, 3529; (f) A. Houlton, R. M. G. Roberts, J. Silver: *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *418*, 107; (g) S. Top, J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Prorot, G. Jaouen *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 955; (h) S. Top, A. Vessières, C. Cabestaing, I. Laios, G. Leclercq, C. Provot, G. Jaouen *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 637-639, 500; (i) T. Klimova, E. I. Klimova, M. Martinez Garcia, E. A. Vázquez López, C. Alvarez Toledano, A. R. Toscano, L. Ruíz Ramírez: *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *628*, 107; (j) H. Ma, Y. Hou, Y. Bai, J. Lu, B. Yang: *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 637-639, 7427;

- (k) L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Camus, D. Dive *Parasitol. Res.*, **2001**, 87, 239. (e) Grasso, S.; DeSarro, G.; Micale, N.; Zappala, M.; Puia, G.; Baraldi, M.; Demicheli, C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2851.
17. (a) Graham, G. J.; Lingsey, R. V.; Parshall, G. W.; Peterson, M. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3416; (b) Rosenblum, M.; Bonejree, A. K.; Danieli, N.; Fish, R. W.; Schlatter, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 3316.
18. Richards, C.J. in: Gibson, S.E.; Harwood, L. M.; Moody, C. J. (Eds.), *Transition Metals in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **1997**, 68.
19. (a) Cusic, J. W.; Yonan, P. U.S. Patent 3,395,144 (1968); *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 96450v.; (b) Popp, F. D.; Moynahan, E. B. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 739; (c) Popp, F. D.; Moynahan, E. B. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 1020; (d) Tirouflet, J.; Boichard, J. C. *R. Acad. Sci.* **1960**, 250, 1861; (e) Boichard, J.; Monin, J., Tirouflet, J. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1963**, 851; (f) Boichard, J.; Tirouflet, J. C. *R. Acad. Sci.* **1960**, 251, 1394.
20. (a) Broadhead, G. D., Osgerby, J. M.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 650; (b) Treibs, A.; Zimmer-Galler, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2539.
21. (a) Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P. G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M. E.; Pani, A.; Tramontano, E.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 917; (b) Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi Pier, G.; Bonora, M.; Marangoni, M.; Simoni, D.; Pani, A.; Scintu, F.; Pinna, E. *Anticancer Drug Des.* **1996**, 11, 193. (c) Katayama, H.; Oshiyama, T. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 913; (d) Park, H.-A.; Lee, K.; Park, S.-J.; Ahn, B.; Lee, J.-C.; Cho, H. Y.; Lee, K.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3307.
22. (a) Cecchi, L.; Melani, F.; Palazzino, G.; Filacchioni, G.; Porretta, G. C. *Farmaco* **1984**, 39, 888; (b) Cecchi, L.; Melani, F.; Palazzino, G.; Filacchioni, G. *Farmaco* **1984**, 39, 953; (c) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 953.
23. (a) Bekhit, A. A.; Fahmy, H. T. Y.; Rostom, S. A. F.; Baraka, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 27. (b) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn,

- J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
24. Menozzi, G.; Mosti, L.; Fossa, P.; Mattioli, F.; Ghia, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 963.
25. Rich, S.; Horsfall, J. G. *Phytopathology* **1952**, *42*, 457.
26. (a) Kees, K. L.; Fitzgerald, J. J., Jr.; Steiner, K. E.; Mattes, J. F.; Mihan, B.; Tosi, T.; Mondoro, D.; McCaleb, M. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3920; (b) Bebernitz, G. R.; Argentieri, G.; Battle, B.; Brennan, C.; Balkan, B.; Burkey, B. F.; Eckhardt, M.; Gao, J.; Kapa, P.; Strohschein, R. J.; Schuster, H. F.; Wilson, M.; Xu, D. D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2601.
27. Joksović, M. D.; Ratković, Z.; Vukićević, M.; Vukićević, R. D. *Synlett* **2006**, 2581.
28. Damljanović, I.; Vukićević, M.; Radulović, N.; Palić, R.; Ellmerer, E.; Ratković, Z.; Joksović, M. D.; Vukićević, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093.
29. M. D. Joksovic, V. Markovic, Z. D. Juranic, T. Stanojkovic, L. S. Jovanovic, I. S. Damljanovic, K. M. Szécsényi, N. Todorovic, S. Trifunovic, R. D. Vukicevic. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3935.
30. (a) Klimova, E. T.; Apan, T. R.; Camacho, A. N.; Esparza, R. M.; Zea, C. D.; Garcia, M. M. *Heterocycles*, **2004**, *63*(5), 1045; (b) Lopez, E. A. V.; Klimova, E. I.; Klimova, T.; Toledano, C. A.; Ramirez, L. R.; Toscano, R. A.; Garcia, M. M. *Synthesis*, **2004**, *15*, 2471.
31. González, A.; López, C.; Solans X.; Font-Bardía, M.; Molins, E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2119.
32. Zora, M.; Görmén, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5026.
33. Delhaes, L.; Abessolo, H.; Biot, C.; Berry, L.; Delcourt, P.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Camus, D.; Dive, D. *Parasitol Res.* **2001**, *87*, 239.
34. Biot, C.; Chavain, N.; Dubar, F.; Pradines, B.; Trivelli, X.; Brocard, J.; Forfar I.; Dive, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 845.
35. (a) Top, S.; Tang, J.; Vessières, A.; Carrez, D.; Prorot, C.; Jaouen, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 955; (b) Top, S.; Vessières, A.; Cabestaing, C.; Laïos, I.; Leclercq, G.; Prorot, C.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 500.
36. Pigeon P.; Top, S.; Zekri, O.; Hillard, E. A.; Vessières, A.; Plamont, M.-A.; Buriez, O.; Labbé, E.; Huché, M.; Boutamine, S.; Amatore, C.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 895.

37. Sai, K. K. S.; Tokarz, M. J.; Malunchuk, A. P.; Zheng, C.; Gilbert, T. M.; Klumpp, D. *A. J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14388.
38. Aguado, J. E.; Cativiela, C.; Gimeno, M.; Conception, J. P. G.; Laguna, A.; Sarroca, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2*, 216.
39. (a) Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.; Ramirez de Arellano, M. C. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7829; (b) Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.; Desamparados Velasco, M.; Ramirez de Arellano, M. C. *Organometallics.*, **1997**, *16*, 5836.
40. Molina, P.; Tarraga, A.; Lopez, J. L.; Martinez, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 147.
41. Kappe, C.O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
42. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
43. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Pang, M.-L.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *672*, 52.
44. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Cao, Z.; Wang, S.-W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
45. Osgerby, J. M.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4600.
46. Khand, I. U.; Lanez, T.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1989**, 2075.
47. Schlöegl, K.; Fried, M.; Falk, H. *Monat. Chim.*, **1964**, *95*(2), 576-597.
48. Thomson, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *6*, 26.
49. Knehle, M.E.; Dai, W.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(5), 1560-1566.
50. Wurz, R. P.; Lee, E. C.; Rubble, J. C.; Fu, G. C. *Adv. Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*(14 + 15), 2345-2352.
51. Berlin, J. M.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*(37), 7048-7050.
52. Csámpai, A.; Abrán, Á.; Kudar, V.; Túrós, Gy.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*(3), 802-810.
53. Csámpai, A.; Túrós, Gy. I.; Györfi, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 3667-3673.
54. Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Wang, H.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7951.
55. Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jiang, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6153.
56. Niemeyer, J.; Cloppenburg, J.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 1801.
57. Kiss, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 1852-1857.

58. (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford, Univ. Press: New York, **1989**; (b) T. Zeigler, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651.
59. (a) Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785; (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chahalowsky, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623; (d) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, **1986**.
60. Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comp. Chem.* **1996**, *17*, 49.
61. K. Kiss, V.-L. Kocsis, T. Holczbauer, M. Czugler, L. Silaghi-Dumitrescu A. Csámpai, Bírálatra beküldve a „*Journal of Organometallic Chemistry*” című folyóirathoz. A kéziratnak a folyóiratnál regisztrált azonosítója: JORGANCHEM-D-12-00567.
62. Hill, E. A.; Richard, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4211.
63. (a) Lóránd, T.; Kocsis, B.; Emödy, L.; Sohár, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 1009; (b) Jagtap, P. G.; Degterev, A.; Choi, S.; Keys, H.; Yuan, J.; Cuny, G. D.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1886.
64. (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functionnal Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University: Oxford, **1989**; (b) Pearson, R. G. *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1997**.
65. Kiss, K.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohár, P.; Bodor, A. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *706-707*, 46-51.
66. (a) Chin, J.; Mancin, F.; Thavarajah, N.; Lee, D.; Lough, A.; Chung, D.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15276; (b) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405; (c) Kim, H.; So, S. M.; Kim, B. M.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12184.
67. (a) Kim, H.-J.; Kim, W.; Lough, A. J.; Kim, B. M.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16776; (b) Belokon, Y. N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3191.
68. Gollas, B.; Speiser, B.; Stahl, H.; Sieglén, J.; Strahle, J. Z. *Z. Naturforsch. Sect. B.* **1996**, *51*, 388.
69. GAUSSIAN 03, Revision A. 1, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr., T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.;

Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzales, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc.; Pittsburgh, PA, **2003**.

9. A dolgozat alapját képző és ahhoz kapcsolódó publikációk és előadások:

Kiss, K.; Csámpai, A.; Sohar, P. New ferrocenyl-substituted heterocycles. Formation under Biginelli conditions, DFT modelling, and structure determination *Journal of Organometallic Chemistry* **2010** 695(15-16), 1852-1857.

Kiss, K.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Kocsis, Vasile-Ludovic; Silaghi-Dumitrescu, Luminița; Csámpai, A. 2-Arylideneferroceno[*e*]cyclohexanones and related 3-aryl-3,3a,4,5-tetrahydroferroceno[*g*]indazoles: synthesis, NMR-, DFT- and x-ray analysis. *Journal of Organometallic Chemistry* **2013** 726, 79-87.

Kiss, K.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohar, P.; Bodor, A.; Csámpai, A. Synthesis, IR-, NMR-, DFT- and X-ray analysis of novel C2-chiral diferrocenylsalen complexes *Journal of Organometallic Chemistry* **2012** 706-707, 46-51.

Novel C₂-chiral diferrocenyl-salen complexes

Kolos Kiss, Antal Csámpai

10th Ferrocene Colloquium 2012. február 15-17., Braunschweig, Németország

Ferrocén-szubsztituált heterociklusok szintézise egyedényes eljárással, Dihidropiridinek szintézise Hantzsch-reakcióval

Kiss Kolos, Csámpai Antal, Czugler Mátyás

Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Konferencia, Balatonszemes, 2010. május 19-21.

Eredmények formil- és 1,1'-diformil-ferrocénnel végzett Biginelli-reakciók köréből

Kiss Kolos, Csámpai Antal, Sohár Pál

Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Konferencia, Balatonszemes, 2009. május 20-22.

Poszter:

Synthesis of 3-aryl-3,3a,4,5-tetrahydroferroceno[g]indazoles via

2-arylideneferroceno[e]cyclohexanones; NMR-, DFT- and X-ray analysis

Kolos Kiss, Vasile-Ludovic Kocsis, Tamás Holczbauer, Mátyás Czugler, Luminita Silaghi-Dumitrescu, Antal Csámpai

11th Ferrocene Colloquium

2013. február 6-8. Hannover, Németország

New ferrocenyl-substituted heterocycles. Formation under Biginelli conditions, DFT-modelling, and structure-determination

Kolos Kiss, Antal Csámpai, Pál Sohár

Board Number: VIIa.121 Reference Code: 5576_1462

3rd European Chemistry Congress

2010. augusztus 29 – szeptember 2. Nürnberg, Németország